1919

Über die Behandlung des Rückfallfiebers mit Neosalvarsan.

Beitrag zur Chemotherapie der akuten Spirillosen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität zu Greifswald

vorgelegt von

Friedrich Lorentz,
approb. Arzt aus Gummersbach.

Eingereicht im Juli 1919.

LANE MEDICAL LIBRARY SAN FRANCISCO
LIBRARY OCT 5 1922 UNIVERSITY OF TORONTO

Berlin und **Leipzig** 1920
Vereinigung wissenschaftlicher Verleger
Walter de Gruyter & Co.
Vormals G. J. Göschen'sche Verlagshandlung :: J. Guttentag, Verlagsbuchhandlung :: Georg Reimer :: Karl J. Trübner :: Veit & Comp.

Sonderabdruck aus
Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. XC. – 1920.

Referent:
Prof. Dr. Friedberger.

Dekan:
Prof. Dr. Friedberger.

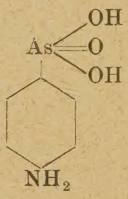
Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizin. Fakultät der Universität Greifswald.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig. [121]

Die schon lange bekannte spezifische Wirkung des Chinins gegenüber der Malaria und der Salizylsäure bei Gelenkrheumatismus legten den Gedanken nahe, in dem so reichen Schatze der organischen Kohlenstoffverbindungen Mittel von einer ähnlichen, ausgesprochen gegen eine bestimmte Parasitenart gerichteten Spezifität zu finden. Aber nur hoch organisierte Parasiten, wie Protozoen, Flagellaten u. ähnl., haben so differenzierte Lebensbedingungen und Daseinsbedürfnisse, daß sie eine hinreichende Menge von Angriffspunkten bieten, gegen die ein therapeutischer Versuch sich richten kann.

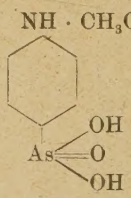
Akut wurde die Frage der Therapie der Protozoenkrankheiten durch die Kochsche Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit, die die ungeheuren Verheerungen dieser Krankheit und ihr ständiges Ausbreiten aus den zentralafrikanischen Gebieten bis in die ostdeutschen Schutzgebiete zeigte. Es war klar, daß eine erfolgreiche Bekämpfung dieser Seuche nur dann möglich sein konnte, wenn es gelang, jeden Neuerkrankten, der als Ausgangspunkt einer neuen Infektionsreihe anzusehen ist, durch Heilung der Krankheit, d. h. durch das Abtöten der Parasiten im Organismus unschädlich zu machen. Aber nicht nur aus dem Grunde richteten sich die ersten chemotherapeutischen Versuche gegen die Trypanosomen, sondern vor allem auch deshalb, weil diese hochorganisierten Parasiten eine durch regelmäßiges Überimpfen von Tier zu Tier leicht zu erhaltende und dauernd fortzuzüchtende Protozoenart vorstellen. Die grundlegenden Untersuchungen und Theorien über die moderne Chemotherapie sind daher an tierischer Trypanosomiasis angestellt. Es ist darum nicht zu vermeiden, bei Besprechung der modernen chemotherapeutischen Theorien neben den beim Rückfallfieber interessierenden Spirochäten auch auf die Trypanosomen zurückzugreifen.

Die Ehrlichschen chemotherapeutischen Versuche gehen auf eine lange Zeit zurück. Seine zahlreichen Untersuchungen mit organischen Farbstoffen gegenüber den Trypanosomen führten ihn zum Trypanrot und Trypanblau. Daneben gingen parallel die Versuche als besonders giftig bekannte anorganische Stoffe durch Verbindung mit organischen Substanzen in ihrer Giftigkeit gegenüber dem menschlichtierischen Organismus abzuschwächen, ihnen daneben aber noch eine für die Abtötung ev. Parasiten hinreichende Giftigkeit zu erhalten; oder mit Ehrlichs Worten ausgedrückt den Organotropismus der Gifte herabzusetzen, dagegen ihren Parasitotropismus zu steigern. Neben zahlreichen Quecksilber- und Antimonverbindungen beschäftigte er sich eingehender mit organischen As-Verbindungen, wobei er von der schon lange bekannten Tatsache ausging, daß 5wertige As-Verbindungen eine bedeutend geringere Giftwirkung zeigen



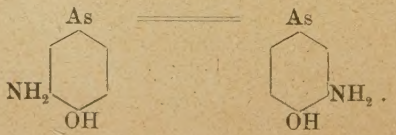
als 3wertige. Zuerst ist diese Tatsache beim Atoxyl, einer zunächst als Metaarsensäureanilid angesehenen Verbindung beobachtet worden, deren Konstitution sich dann nach den Untersuchungen von Ehrlich-Bertheim als Na-Salz der p-Aminophenylarsinsäure herausstellte.

Weitere Versuche führten zum Arsazetin



zum Arsenophenylglyzin

und schließlich zum Dioxydiamidoarsenobenzol



Nachdem dieses Präparat von Ehrlich in Gemeinschaft mit Hata bei der experimentellen Hühnerspirillose und der experimentellen Kaninchenlues versucht, und nachdem auf Veranlassung von Ehrlich durch Iversen die Wirksamkeit der Verbindung beim russischen und durch Bitter und Dreyer beim afrikanischen Rekurrens festgestellt worden war, traten Ehrlich-Hata 1910 mit dem Präparat an die Öffentlichkeit.

Seitdem ist die Wirksamkeit des Salvarsans, das dann später infolge einiger toxischer Nebenwirkungen durch das wesentlich ungiftigere Neosalvarsan ersetzt wurde, vor allem bei der Lues in allen Stadien bestätigt worden. Daneben ging dann aber eine eifrige Versuchsarbeit, um die theoretischen Grundlagen der Chemotherapie, die durch die Ehrlichschen Veröffentlichungen und die seiner Schüler in den Vordergrund des medizinischen Interesses gerückt wurde, zu begründen und auszubauen.

Die Grundlage der Theorie der Chemotherapie bildet die Farbstoffverteilung im Körper bei Vitalfärbungen. Man unterscheidet nach Ehrlich dabei neurotrope, lipotrope und polytrope Farbstoffe. Die Wirksamkeit eines Farbstoffes wird wesentlich nur durch seinen Tropismus bestimmt, da er nur dort wirkt, wo er fixiert wird. Grundbedingung für die therapeutische Anwendung irgendwelcher Substanzen ist die Kenntnis ihrer physiologischen Wirkung, die wiederum von der chemischen Konstitution abhängig ist. Der Gesamtorganismus reagiert auf chemische Einflüsse sehr empfindlich; der kranke Organismus reagiert anders als der gesunde.

Die Variation der Eigenschaften einer Substanz, die chemotherapeutisch geprüft werden soll, wird herbeigeführt durch verschiedenartige Substitution. Durch Einführung bestimmter Radikale kann der Giftwert chemotherapeutischer Substanzen herabgesetzt werden; so wirkt entgiftend der Formaldehydrest und der Azetylrest.

Als das Ziel der Chemotherapie ist die „innere Desinfektion“ anzusehen. Diese kann erreicht werden

1. durch Abtötung aller Parasiten,
2. durch Behinderung ihrer Fortpflanzung,
3. durch erhöhte Bildung von Antikörpern.

Die Behandlung, die die Abtötung der Parasiten bezweckt, verfolgt vier Richtlinien:

1. Therapia sterilisans magna; die Abtötung der Parasiten durch einmalige Zuführung des Heilmittels.

2. Bei hoher Parasitenzahl und Gefahr der Schädigung des Organismus durch deren Zerfallsprodukte kann die Sterilisation in Etappen vorgenommen werden; „fraktionelle Sterilisation“.

3. Langhingezogene Medikation; „chronische Sterilisation“.

4. Kombinationstherapie; Versuch der Abtötung durch mehrere spezifisch wirkende Mittel.

Substanzen, die chemotherapeutisch verwendet werden sollen, müssen folgenden Bedingungen entsprechen:

1. Im Reagenzglase müssen sie stark entwicklungshemmend oder abtötend wirken,

2. praktisch ungefährlich sein,

3. im Organismus ihre Wirkung beibehalten.

Daneben ist von Wichtigkeit für die Wirkung eines Heilmittels die Art der Zuführung und die Form, in der es gegeben wird und seine Löslichkeit in den Körpersäften.

Zur Erklärung des Chemismus der Zelle wird der Zellbegriff in eine Reihe von Partialfunktionen zerlegt, die die Fortpflanzung, die Assimilation der Nahrung usw. besorgen. Der Assimilation der Nahrung dienen sogenannte Nutrizeptoren, von denen zwei Arten vorhanden sind; solche die Zucker und Fette assimilieren und solche, die Antikörper erscheinen lassen. Daneben sind an den Parasitenzellen noch andere Zeptoren vorhanden, die sich mit bestimmten Gruppierungen der Arzneimittel verbinden: die Chemozeptoren. Je nachdem auf welche Gruppierung der Chemozeptor paßt, unterscheidet man Arsenozeptoren, Azetikozeptoren u. ähnl. Diese Chemozeptoren zeigen gegenüber der auf sie abgepaßten Gruppierung eine bestimmte Avidität; wird diese Avidität durch dauernde Einwirkung des Mittels herabgemindert, so tritt eine erhöhte Resistenz gegenüber den sonst toxisch wirkenden Dosen, eine Arzneifestigkeit ein. Zwischen den Nutrizeptoren sind daneben eine Reihe von differenten Zeptoren zerstreut, die sich mit Änderung des Protoplasmas auch verändern, so daß unter Umständen andere Aviditäten eintreten. Im allgemeinen sind die Chemozeptoren auf bestimmte Verbindungen abgepaßte Zwingen; doch zeigt der Arsenozeptor eine gewisse Avidität gegenüber den Orthochinonen, denn orthochinoide Farbstoffe vermögen Arsenfestigkeit auszulösen und ein arsenfester Stamm zeigt sich auch fest gegenüber den Orthochinonen. Dieses gegenseitige Verhalten läßt sich direkt mikroskopisch sichtbar darstellen durch die Tatsache, daß Trypanosomenstämme sich vor dem Absterben mit orthochinoiden Farben färben, arsenfeste Trypanosomenstämme dagegen erst nach dem Absterben.

Der Wirkungsmechanismus der Arzneimittel zeigt vier Möglichkeiten:

1. In vivo und in vitro starke Wirkung; das Mittel tritt ohne weiteres mit den Parasitenzellen in Verbindung.

2. In vivo und in vitro keine Wirkung; Fehlen entsprechender Chemozeptoren.

3. In vitro starke, in vivo keine Wirkung; die Parasitotropie des Mittels wird durch dessen Organotropie unterdrückt (Sublimat).

4. In vitro keine, in vivo starke Wirkung.

a) die Substanz wird in vivo so verändert, daß sie auf die Chemozeptoren paßt;

b) die Substanz tritt mit bestimmten Organen der Parasiten in Verbindung, so daß deren Vermehrung verhindert, oder die Lebensfähigkeit der Organismen zerstört wird.

Je mehr Chemozeptoren einer Parasitenart vorhanden sind, desto mehr Heilmittel können an ihr verankert werden, desto größerer Erfolg ist daher von einer ev. Kombinationstherapie zu erwarten, desto leichter wird das Entstehen einer Arzneifestigkeit verhindert. Die verschiedenen Mittel werden mit einer verschiedenen Festigkeit an den Parasitenkörper gebunden; so bleiben die Zellhafter lange fixiert, während die Zellspringer schnell den Parasitenleib verlassen. Die Zellhafter verursachen eine dauernde Beeinflussung der Chemozeptoren, während die Zellspringer niemals eine chemisch resorptive Störung hervorrufen.

Neben den Hauptrezeptoren sind noch Nebenzeptoren vorhanden; so ist zur Erklärung der Wirkung des Arsenophenylglyzins bei As festen Stämmen noch ein Azetikozeptor anzunehmen, der das Präparat vermittels des Essigsäurerestes an der Zelle verankert und so deren Vernichtung herbeiführt; primäre und sekundäre Haptophore. So ist beim Salvarsan die Wirkung des Arsenozeptors durch einen Oxy- und Amidozeptor verstärkt anzunehmen. Es werden nicht nur die As-Gruppen, sondern auch nacheinander die andern Komponenten der Medikamente am Parasiten verankert. Je nach Art der am Parasiten vorhandenen Chemozeptoren kann man durch geeignete Seitenketten am Medikament den As-Rest dem Parasiten aufzwingen. Zur Erklärung der Giftwirkung ist neben der haptophoren Gruppe an der therapeutisch wirksamen Substanz eine toxophore Gruppe anzunehmen.

Bei zu kleiner Dosis oder nur schwach wirkenden Präparaten kann der Konträreffekt eintreten, indem eine gesteigerte Vermehrung der Parasiten eintritt. (Aktivierung des Protoplasmas?)

Die Wirksamkeit eines chemotherapeutischen Mittels ist abhängig von dem Koeffizienten C: T, d. h. von dem Verhältnis zwischen der Dosis curativa und der Dosis tolerata. Je kleiner dieser Koeffizient ist, desto größere Mengen des Mittels können ohne Schädigung des Organismus zugeführt werden.

Von besonderem Interesse ist die Frage der vor allem bei den Trypano-

somen studierten Arzneifestigkeit. Diese Arzneifestigkeit, die streng spezifisch gegen ein bestimmtes Mittel gerichtet ist, kann entstehen:

1. Durch progressive Gewöhnung langer Parasitengenerationen.

2. Durch schnelle, mit gewissen Farbstoffen hervorgerufene Änderung im Parasitenleib.

3. Durch mutative Festigung.

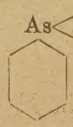
Von der gegen ein bestimmtes Antiserum gerichteten Serumfestigkeit ist die Arzneifestigkeit unterschieden dadurch, daß bei dieser eine bestimmte Rezeptorenart zum Verschwinden gebracht wird, während eine andere Art auftritt, wogegen bei der Arzneifestigkeit nur eine bestimmte chemische Funktion herabgesetzt wird. Das Entstehen der Arzneifestigkeit ist so zu erklären, daß durch Herabminderung der Avidität der spezifischen Chemozeptoren die Parasitotropie des betreffenden Mittels gegenüber der Organotropie gleich Null wird. Serumfestigkeit tritt auf, wenn in einem behandelten Falle im Blute des erkrankten Tieres Antikörper vorhanden sind; das Entstehen der Serumfestigkeit unterscheidet sich dadurch von der Arzneifestigkeit, daß sie 1. plötzlich und 2. sofort in der maximalen Höhe erscheint.

Im allgemeinen ist die Arzneifestigkeit streng spezifiziert, jedoch nicht auf einen bestimmten Körper gerichtet, sondern auf die ganze Gruppe dieses Körpers. Durch geeignete Behandlung lassen sich Stämme erzielen, die nicht nur gegen eine, sondern gegen zwei und drei verschiedene Gruppierungen fest sind; durch solche mehrfach gefestigte Stämme in ihren verschiedenen Kombinationen lassen sich verwandte Gruppen von Arzneimitteln feststellen und Differentes aussondern (Ehrlichs therapeutisches Sieb). Daß es sich bei der Arzneifestigkeit um eine wesentliche Zustandsänderung im Organismus der Parasiten handelt, zeigt die Tatsache, daß sie sich durch viele hundert Generationen hindurch unverändert fortvererbt.

Von den therapeutisch verwandten Substanzen haben eigentlich nur die verschiedenen As-Verbindungen Bedeutung erlangt; vor allen Dingen die 3wertigen. Ehrlich gibt drei Gruppen dieser Verbindungen an:

die Arsenoxyde

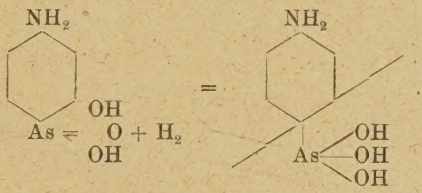
die Phenylarsine



die Arsenobenzole

Toxikologisch und parasitizid am stärksten wirken die monomolekularen, die Arsenoxyde und die Phenylarsine. Die starke trypanozide Wirkung des Atoxyls in vivo erklärt Ehrlich, indem er eine Reduktion des 5wertigen As in das bedeutend giftigere 3wertige im Organismus annimmt.

Zu einer veränderten Auffassung kamen Breinl-Nierenstein. Es gelang ihnen in einem filtrierten Gemisch von Leberbrei und Atoxyl freies, anorganisches As nachzuweisen, ebenso fanden sie nach Atoxyldarreichung in den Fäzes und im Urin freies As. Sie nehmen daher an, daß das Atoxyl im Körper unter dem Einfluß von Reduktasen in Anilin und arsenige Säure gespalten werde.



Levaditi ist der Ansicht, daß die Wirksamkeit des Atoxyls zwar auf seiner Reduktion im Körper beruhe, doch soll sich das entstehende Reduktionsprodukt, das Trypanotoxyl, mit den Eiweißkörpern des Organismus verbinden, um von den Parasiten verankert werden zu können.

Uhlenhuth-Groß unternahmen ausgedehnte Versuche bei der akuten Spirillose der Hühner, um zu einer Erklärung des Mechanismus der Atoxylwirkung zu kommen. Daß der kranke Organismus wesentlich anders auf ein chemotherapeutisches Agens reagiert, wie der gesunde, zeigte sich ihnen in der Tatsache, daß spirillose kranke Hühner wesentlich empfindlicher gegen Atoxyl sind wie gesunde; die Dosis letalis beträgt hier unter Umständen schon 0·08 gegenüber 0·5 bei gesunden Tieren. Bei der prophylaktischen Behandlung ließ sich eine deutliche Schutzwirkung gegen eine spätere Infektion feststellen. Serologisch verhielten sich vorbehandelte und dann infizierte Tiere genau wie spontan geheilte; die durch Atoxyl geschützten Hühner zeigten die gleiche Immunität gegen eine spätere Infektion, das Serum ließ die gleiche agglutinierende und bakterizide Wirkung erkennen, wie das spontan geheilter Tiere. Stets gelang es durch Vorbehandlung den Ausbruch der Krankheit hinauszuschieben, doch waren immer Parasiten im Blut nachweisbar, wenn auch spärlich. Dieser Tatsache dürfte auch die Immunität der Hühner zu verdanken sein. Auch bei Darreichung per os, zeigte das Atoxyl eine Schutzwirkung. Bei erkrankten Tieren sind die

Spirochäten durch eine einmalige Gabe von 0·05 zum Verschwinden zu bringen; nur wenn die Behandlung kurz vor der Krise geschieht, gelingt das nicht immer. 10 bis 12 Stunden nach der Injektion sind die Spirillen stets noch nachweisbar, nach 34 Stunden sind sie in der Mehrzahl der Fälle verschwunden. Ob die Behandlung am ersten, zweiten, dritten oder vierten Tage der Krankheit erfolgt, ist gleichgültig; die Spirillen verschwinden stets zu derselben Zeit aus dem Blute. Atoxyl behandelte Hühner zeigen eine Dauerimmunität. In vitro zeigt das Atoxyl in 1prozentiger Lösung keine Wirkung, eine Mischung von spirochätenhaltigem Blut mit Atoxyl bleibt bis zu 6 Tagen infektionstüchtig. Scheinbar beruht die Wirkung des Atoxyls auf einer Entwicklungshemmung der Spirillen, da Infektionen mit spirillenhaltigem Blute atoxylbehandelter Hühner auffallend spät angehen. Neben der Entwicklungshemmung ist eine deutliche parasitizide Wirkung zu erkennen. Daneben ist aber noch eine indirekte Wirkung zu erkennen, indem das Atoxyl, wie alle As-Präparate die Körperzellen zu lebhafter Tätigkeit anregt und so die Bildung von Antikörpern fördert; jedenfalls sind bei atoxylbehandelten spirillenkranken Hühnern größere Mengen von Agglutininen nachweisbar, wie bei kranken Hühnern. Auch unterstützt das Atoxyl die Phagozytose der Spirillen dadurch, daß es die Parasiten schwächt und eine Hyperleukozytose herbeiführt, die bei allen Atoxylhühnern nachweisbar ist.

Friedberger-Masuda untersuchten von ähnlichen Gesichtspunkten aus die Intensität der Antikörperbildung beim Kaninchen unter dem Einfluß von Salvarsan. Sie fanden eine bis zum 34fachen gesteigerte Agglutininbildung, wenn früher oder später nach der Vakzination Salvarsan zugeführt wurde. Nach ihrer Ansicht besitzt das Salvarsan die allen As-Präparaten eigentümliche Eigenschaft der Steigerung der Antikörperbildung in besonders hohem Maße.

Dieselbe Steigerung der Agglutininbildung beim Kaninchen fand auch Agazzi in seinen Versuchen.

Weisbach fand eine deutliche Beschleunigung der Hämolyse unter der Einwirkung des Salvarsans. Die Beschleunigung des hämolytischen Sensibilisierungsvorgangs beweist einen Einfluß des Salvarsans auf Körperzellen, wodurch seine indirekte Wirkung auf die Parasiten durch höhere aktive Beteiligung der Körperzellen möglich erscheint.

Auch Lesser fand beim Salvarsan dieselbe starke organotrope Wirkung wie bei anorganischen As-Präparaten.

Levaditi zog aus seinen Rattenversuchen ähnliche Schlüsse wie Uhlenhuth. In der von ihm gefundenen Tatsache, daß bei Ratten, die mit abgetöteten Spirillen vorbehandelt sind, nach der Infektion der Heilungs-

prozeß schneller verläuft, sieht er eine Wirkung von neugebildeten Immunkörpern, und faßt das als Beweis für die Beteiligung des Organismus am Heilungsprozeß auf. Salvarsan im richtigen Moment verabreicht, rief eine frühzeitige Krisis hervor, vielleicht verursacht durch Anreiz des Organismus zur Phagozytose und Immunkörperbildung.

Aoki fand, daß die Agglutininbildung bei spontan geheilten und atoxylgeheilten Hühnern gleich schnell erfolgt. Im Blute von Tieren, die durch Atoxyl von Trypanosomen geheilt waren, fanden sich Immunstoffe, die gegen die Infektion mit Spirochäten schützen; zu erklären als Resistenzerhöhung infolge der Reaktion des Organismus auf die zugrunde gegangenen Parasiten. Die nach Atoxylbehandlung schnell auftretende Infektionsfestigkeit ist eine echte Immunität; diese Immunität ist nicht Folge, sondern Ursache des Absterbens der Parasiten. Im kranken Organismus zeigt das Atoxyl stärkere Wirkung wie im gesunden. Je mehr im kranken Organismus Körperzellen mit den Parasiten verbunden sind, desto größer ist die Affinität der Körperzellen dem Heilmittel gegenüber; dadurch wirkt das Heilmittel im kranken Körper höher toxisch und kurativ als präventiv; es wird auch vom kranken Organismus nicht so schnell ausgeschieden. Atoxyl wird in einer Blutmischung vom Blut oder den Blutzellen so beeinflußt, daß Trypanosomen von einer Blutatoxylmischung abgetötet werden; bei Spirochäten ist das nicht der Fall. Das Blut von Gesunden oder Kranken verhält sich hierbei gleich. Aus seinen Versuchen zieht Verfasser den Schluß, daß die Parasiten nicht direkt durch das Mittel, sondern indirekt durch die Wirkung der Körperzellen vernichtet werden.

Im Gegensatz hierzu konnte Moldovan bei Spirochäten, die in Kollodiumsäckchen eingeschlossen in die Bauchhöhle von Tieren gebracht wurden, eine direkte Einwirkung des Salvarsans im Sinne Ehrlichs finden. Die Wirkungslosigkeit des Mittels in vitro erklärt er durch darniederliegende Stoffwechselvorgänge der Parasiten, die sich bei solchen Versuchen unter unphysiologischen Bedingungen befinden.

Castelli stellte fest, daß Hühnerspirillen nicht abgetötet werden, wenn sie mit einer Neosalvarsanlösung zusammengebracht werden, aber sie verlieren die Fähigkeit, eine Infektion hervorzurufen. Das gleiche gilt für Rekurrensspirillen, die von einer Neosalvarsanlösung 1:1000 zwar nicht abgetötet werden, aber nicht mehr imstande sind, Mäuse zu infizieren. Bringt man dagegen Spirillen mit einer Atoxyllösung zusammen, die 10mal konzentrierter ist, wie eine entsprechende Neosalvarsanlösung, so verlieren sie ihre Infektionsfähigkeit nicht. Hieraus schließt Castelli auf eine direkte Verankerung der Neosalvarsans an die Chemozeptoren; diese Verankerung

findet sich nur bei 3wertigen As-Präparaten, nicht bei solchen, deren sämtliche Valenzen abgesättigt sind.

Auch Peschić fand bei seinen Heilversuchen mit Atoxyl bei Hühnern nur eine Bestätigung der direkten parasitotropen Wirkung des Mittels.

Immhoff gibt an, daß sich das an den Spirochäten auf Objektträgerausstrichen behandelter Fälle fixierte Salvarsan durch Metallimprägnation sichtbar machen läßt; ein mikroskopischer Beweis für den ausgesprochenen Parasitotropismus des Salvarsans.

Zur Prüfung der Wirkung chemotherapeutischer Agentien auf die akuten Spirillosen wurden von verschiedenen Seiten ausgedehnte Versuche mit der Hühnerspirillose gemacht.

Uhlenhuth-Groß fanden, daß das Atoxyl bei der Hühnerspirillose eine erhebliche Heil- und Schutzwirkung zeigt.

Kersten infizierte Mäuse mit einem hochvirulenten Stamm amerikanischen Rückfallfiebers. Die mit 1 ccm einer Salvarsanlösung 1:500 behandelten Tiere erwiesen sich nach 1 Tage, die mit 1:1000 behandelten nach 8 Tagen als spirillenfrei; die mit Dosen von 1:10000 bis 40000 behandelten Tiere gingen stets nach 4 bis 5 Tagen ein; das Neosalvarsan ergab schon in Lösung 1:1000, in einzelnen Fällen auch 1:2000 und 1:4000 nach 2 Tagen Sterilisation, während Tiere, die mit Konzentrationen unter 1:20000 behandelt waren, stets zusammen mit den Kontrollen starben.

Jakimoff untersuchte gemeinsam mit Kohl die Wirkung von Salvarsan bei mit Spir. duttoni infizierten Ratten und weißen Mäusen. Auch bei vollentwickelter Krankheit verschwinden die Spirillen bald aus dem Blut. Bei gleichzeitiger Injektion von Salvarsan und Virus tritt keine Infektion ein. Bei behandelten Tieren vermochten sie keine Immunität nachzuweisen.

Nach den von Ehrlich angegebenen Grundsätzen: Giften am Arsenrest, entgiften beim Benzolrest kommt Giemsa zum Bismethylaminotetraminoarsenobenzol. Bei der Hühnerspirillose fand er für dieses Präparat das Verhältnis der Dosis tolerata zur Dosis letalis 1:32 (C:T), bei einem auf Mäuse verimpften Stamm von afrikanischem Rekurrens 1:1·56. Beim Hexaminoarsenobenzol fand er eine erheblich gesteigerte spirillozide Wirkung gegenüber den Rekurrensspirochäten, ohne daß die Organgiftigkeit im selben Verhältnis zugenommen hätte.

Hauer fand bei seinen Versuchen als niedrigste Dosis curativa am zweiten Tage post infektionem 0·003 Salvarsan pro kg, am dritten Tage 0·005, am vierten Tage 0·05. Von 30 behandelten Hühnern wurden 28 gleich 93·3 Prozent geheilt; Spontanheilung erfolgte in 35·07 Prozent der Kontrolltiere. Selbst am vierten Tage bei genügender Dosis durch ein-

malige Injektion Dauerheilung; die Immunität der behandelten Tiere ist hoch und dauernd.

Levaditi-Arzt untersuchten die Wirkungsweise des Salvarsans bei experimenteller Rattenspirillose. Nach der Injektion verschwanden die Spirillen aus dem Blute; doch sind sie dann noch nicht völlig vernichtet, da Blut und Organbrei noch infektionstüchtig sind. In einigen Fällen erwies sich das Blut als avirulent, während das Organgewebe noch Virus enthielt. Die sichere Abtötung der Spirillen ist bei der Ratte in 18 bis 20 Stunden erfolgt. Je näher der Krisis die Behandlung erfolgte, desto schneller trat die Entfieberung ein.

Rabinowitsch injizierte 12 Rückfallfieberkranken 0·5 ccm einer 20prozentigen Atoxyllösung subkutan, ohne damit den Verlauf der Krankheit beeinflussen zu können.

Glaubermann berichtete über 30 Atoxylfälle, bei denen er durch eine mittlere Dosis von 5·75 ccm einer 20prozentigen Atoxyllösung eine Abkürzung des zweiten Anfalls um 22 Stunden erreichte. Bei einer zweiten Beobachtungsreihe von 40 Kranken, denen er durchschnittlich 17 ccm einer gleichen Lösung in $11^1/_2$ Tagen einspritzte, hatten 18 Prozent der Kranken nur einen Anfall, während bei unbehandelten Fällen nur in 13 Prozent ein Anfall auftritt.

Zuerst beim menschlichen Rückfallfieber wurde das Salvarsan von Iversen angewandt. Er behandelte 55 Fälle mit Dosen von 0·25 bis 0·4 intramuskulär, davon 37 während des ersten, 11 während des zweiten Anfalls; 7 Fälle wurden im ersten Anfall intravenös behandelt. In 7 bis 14, stets in 20 Stunden verschwanden die Spirochäten aus dem Blut. In 4 bis 8 Prozent der Fälle wurden Rückfälle beobachtet, doch konnten nur in einem Fall Spirochäten nachgewiesen werden. Das Intervall betrug in diesem Falle 13 Tage, der Anfall selbst dauerte 4 Tage.

Bitter und Dreyer behandelten von 85 Fällen afrikanischen Rückfallfiebers 31 symptomatisch, 41 mit Atoxyl, 13 mit Salvarsan. Von den mit Atoxyl behandelten Fällen blieb nur die Hälfte rückfallfrei. Von den 13 Salvarsanfällen wurden 12 intramuskulär, 1 intravenös behandelt; alle diese Fälle blieben in ihrem weiteren Verlauf fieberfrei.

Svenson behandelte 25 Fälle mit Salvarsan, davon 19 intravenös; die Dosierung schwankte von 0·1 bis 0·9; in der Mehrzahl betrug sie wenigstens 0·3. Bis auf einen Fall wurden alle im ersten Anfall injiziert, und zwar

2 am 3. Tage der Erkrankung,
8 „ 4. „ „ „
9 „ 5. „ „ „
5 „ 6. „ „ „
1 „ 7. „ „ „

Auffällig schnell war das Verschwinden der Spirillen aus dem Blut, das in einzelnen Fällen schon in 4 Stunden erfolgte; nur in 3 Fällen dauerte die Entfieberung länger als 24 Stunden; hieran kann aber die zu geringe Dosierung (0·1) oder die intramuskuläre Injektion Schuld sein. Von 26 Patienten blieben 23 völlig rezidivfrei; von den 3 Rückfällen war 1 mit Spirillenbefund. Die von Iversen angegebene Dosis von 0·2 bis 0·3 hält Svenson für zu gering und schlägt selbst 0·4 bis 0·5 vor.

Remesow behandelte 136 Patienten mit Salvarsan; davon 90 intravenös, 11 subkutan, 34 intramuskulär. Die Dosis betrug intramuskulär 0·6, intravenös bei Kindern 0·2, bei Erwachsenen 0·3 bis 0·45. Die Behandlung erfolgte in

7 Fällen am 3. Tage des ersten Anfalls,
20 „ „ 4. „ „ „ „
21 „ „ 5. „ „ „ „
11 „ „ 6. „ „ „ „
6 „ „ 7. „ „ „ „
1 Fall „ 8. „ „ „ „

in

24 Fällen am 1. Tage des zweiten Anfalls,
16 „ „ 2. „ „ „ „
4 „ „ 3. „ „ „ „
7 „ „ 4. „ „ „ „
4 „ „ 5. „ „ „ „
1 Fall „ 6. „ „ „ „

Bei intravenöser Injektion wurden 2 Rückfälle beobachtet; bei subkutaner oder intramuskulärer Anwendung 9 gleich 20 Prozent Rückfälle. Bei Behandlung im Intervall 25 Prozent Rückfälle, bei solcher im Anfall 6·5Prozent. Je näher der Apyrexie die Therapie erfolgte, desto schneller trat die Entfieberung ein. In einem Falle wurde ein rudimentärer Anfall beobachtet: nach Ablauf der gesetzmäßigen Apyrexie trat ein eintägiger Temperaturanstieg mit Kopfschmerz und Milztumor ein, ohne daß Spirillen nachzuweisen waren.

Smirnoff berichtet über 240 behandelte Fälle, von denen 201 intravenös, 33 intramuskulär, 6 subkutan injiziert waren. Die Dosis war intravenös 0·3 bis 0·4. Von 201 Kranken wurden 111 am 4. bis 5. Tage des ersten Anfalls, in 90 Fällen wurde die Therapie am ersten Tage des zweiten Anfalls eingeleitet. In der ersten Gruppe erfolgte der Temperatursturz nach 4 bis 18 Stunden, in der zweiten nach 9 bis 41 Stunden. Von 201 Fällen hatten 17 gleich 8·45 Prozent Rezidive, 2·5 Prozent mit positivem Befund.

Aus den Beobachtungen ergab sich, daß, je näher die Behandlung dem Beginn des Anfalls lag, desto längere Zeit bis zum Temperatursturz erforderlich war; die Wirkung des Mittels schien demnach abhängig von der Spirillenvirulenz. Die Anfälle ohne Spirillenbefund erklärt Smirnoff so, daß die Spirillen zwar durch das Salvarsan nicht abgetötet, aber in ihrer Färbbarkeit derart verändert sind, daß sie weder mit Tusche, noch mit Karbolfuchsin nachgewiesen werden können.

Hata wandte das Salvarsan in 8 Fällen von Rattenbißkrankheit an; in 2 Fällen traten Rezidive auf, die aber durch eine zu geringe Dosierung hinreichend erklärt werden.

Rodhain-Pons-van den Branden berichten über 9 Rückfallfieberfälle, von denen 6 intravenös und 1 subkutan mit Salvarsan behandelt wurden. In 2 Fällen kam es nach einer Dosis von 0·02 in 17 Tagen und nach 0·4 nach 16 Tagen zu positiven Rückfällen.

Leibsohn behandelte 110 Fälle mit 0·2 bis 0·4 Salvarsan intravenös, von denen 4 Fälle rezidivierten.

Brodsky wandte bei 7 Fällen im ersten Anfall, bei 16 im zweiten Anfall die Salvarsantherapie mit gutem Erfolg an; Sokoloff erhielt bei einer größeren Anzahl Kranker nur in 5 Fällen Rückfälle, von denen 3 auf zu geringe Dosierung zurückzuführen sind.

Georgiewski injizierte einem Rekurrenskranken 0·3 Salvarsan intramuskulär; 10 Tage nach der Injektion trat ein neuer Anfall ein, ohne daß Spirillen nachzuweisen gewesen wären.

Sergent-Gillot-Foley beobachteten bei einer Rückfallfieberepidemie in Algerien eine gute Wirkung des Salvarsans sowohl beim Menschen, als auch bei infizierten Tieren. Nach einmaliger Injektion von Salvarsan wurde bei den Kranken kein Rückfall beobachtet.

Sergent-Gillot berichten über 3 Rückfallfieberkranke, die sie mit Salvarsan heilten, ohne daß Rückfall auftrat.

Ardin-Delteil, Négre, Reynaud injizierten in einem Fall von Laboratoriumsinfektion 24 Stunden nach dem Auftreten der Spirochäten 0·6 Salvarsan intravenös; innerhalb 12 Stunden trat unter Fieberabfall Dauerheilung ein. In einem zweiten Fall, dem sie beim dritten Rezidiv ebenfalls 0·6 gaben, erzielten sie nach wenigen Stunden Dauerheilung.

Legendre behandelte 8 Rückfallfieberkranke mit 0·2 bis 0·3 Salvarsan; in keinem Fall wurde innerhalb von 3 Monaten ein Rückfall beobachtet.

Poljanski-Workresenski wandten Salvarsan intravenös in Dosen von 0·3 bis 0·6 beim Rückfallfieber mit guter Wirkung an. Ein zweiter Anfall kommt in behandelten Fällen nur selten vor und verläuft dann,

ohne daß Spirillen nachweisbar sind oder als Abortivanfall. Ein dritter Anfall ist nach Salvarsan niemals beobachtet worden.

Conseil-Bienassis benutzten in 9 Fällen von Rückfallfieber Neosalvarsan mit dem Erfolge, daß 12 Stunden nach der Injektion die Spirillen aus dem peripheren Blute verschwunden waren.

Pancot fand das Atoxyl zur Behandlung des Rückfallfiebers weniger geeignet als Salvarsan. Er selbst wandte Dosen von 0·2 bis 0·3 an und empfiehlt die Rückfälle ebenfalls mit Salvarsan zu behandeln.

Lamoureux fand die mit Salvarsan erzielten Erfolge ungleichmäßig; er vermochte weder stets Rückfälle zu vermeiden noch die Spirillen stets aus dem Blute zum Verschwinden zu bringen.

Conseil gelang es fast stets mit Salvarsan und Neosalvarsan in einigen Stunden die Entfieberung herbeizuführen und die Spirillen zu vernichten. Nach seiner Ansicht ist die Wirkung als spezifisch anzusehen.

Auch Billet-Greiner und Foley-Vialatte erzielten mit Neosalvarsan beim Rückfallfieber gute Erfolge. Letztere empfehlen die Anwendung im präkritischen Stadium.

Vassal (Tonkin) leistete das Salvarsan bei einer schweren Rückfallfieberepidemie mit einer Sterblichkeit bis zu 48 Prozent ausgezeichnete Dienste.

Iversen berichtet über 148 Fälle, von denen er 14 mit Atoxyl, 104 mit Arsazetin behandelte. Die mit Atoxyl in Dosen von 0·1 bis 0·5 behandelten Fälle blieben in 52 Prozent frei von Rezidiven. Das Arsazetin wurde in Zwischenräumen unter das Schulterblatt gespritzt bis zu einer Gesamtdosis von durchschnittlich 2·8 g. Auch durch einmalige Gaben von 1·0 Arsazetin war kein unmittelbares Koupieren des Anfalls zu erreichen. Die nach Arsazetin auftretenden Rückfälle waren rudimentär oder traten verspätet ein. 50 Prozent wurden ohne Rückfälle geheilt, in 20 Prozent kam es zu rudimentären Anfällen, in 14 Prozent trat ein dritter Anfall auf. In den meisten Fällen waren bei den Rezidiven keine Spirillen nachweisbar; wenn ja, dann nur spärlich.

Levy erzielte mit 0·3 bis 0·45 Neosalvarsan bei zahlreichen russischen Kriegsgefangenen prompten Fieberabfall. Die meisten Fälle wurden mit einer Injektion geheilt, nur einige Fälle rezidivierten.

Reiche behandelte 21 Kranke mit 0·3 Salvarsan intravenös: davon

10 am 2. Tage des ersten Anfalls,
5 „ 3. „ „ „ „
3 „ 4. „ „ „ „
3 „ 5. „ „ „ „

Abgesehen von einem Fall erfolgte die Entfieberung rasch, innerhalb 24 Stunden. In einem Fall trat nach 10 Tagen ein Rückfall mit positivem Blutbefund auf.

Nach Mühlens genügt eine einmalige, intravenöse Injektion von 0·4 bis 0·5 Salvarsan oder einer entsprechenden Menge Neosalvarsan, um die Spirillen zum Schwinden zu bringen. Arsalyt und Arrhenal sind ebenfalls von spezifischer Wirkung. Bei 2 mit je 0·5 Arsalyt intravenös injizierten Kranken waren nach 45 Minuten keine Spirillen mehr im Blut nachweisbar. Arsalyt wird in Dosen von 0·1 bis 0·5, Arrhenal in solchen von 0·5 angewandt.

Kostoff behandelte 32 Kranke mit Arsalyt, davon 24 im ersten, 8 im zweiten Anfall. Im ersten Anfall erhielten 10 Kranke 0·5, 14 0·4 Arsalyt, im zweiten Anfall 8 Patienten 0·4. 28 blieben nach einmaliger Injektion rezidiv frei. Von den 14 mit 0·4 injizierten hatten 4 Rückfälle; darunter 1 Fall mit 2 Relapsen. Die Entfieberung erfolgte stets in 4 bis 20 Stunden, meist in 8 bis 12 Stunden. Die Spirochäten waren nach 2 bis 10 Stunden im Blut nicht mehr nachweisbar, meist waren sie schon nach 4 bis 8 Stunden verschwunden. In 2 Fällen, die mit je 0·4 Arsalyt am ersten Tage des zweiten Anfalls behandelt waren, wurden noch $4^1/_2$ bzw. 5 Stunden nach der Entfieberung Spirochäten gefunden.

Zum Vergleich wurden 13 Rückfallfieberkranke mit 0·45 Neosalvarsan behandelt, 6 im ersten, 7 im zweiten Anfall. Innerhalb 8 bis 25 Stunden, in der Regel nach 12 bis 25 Stunden tritt die Entfieberung ein, je einmal erst nach 32, 36 und $36^1/_2$ Stunden, die Spirillen waren nach 5 bis 25 Stunden, meist nach 10 bis 25 Stunden, je einmal nach 33 bzw. $34^1/_2$ Stunden verschwunden.

Demnach scheint das Arsalyt die Spirillen schneller abzutöten und damit einen schnelleren Temperaturabfall herbeizuführen.

Klemm behandelte von 7 Rückfallfieberfällen 2 mit je 0·45 Neosalvarsan intraglutäal; von diesen hatte der eine einen positiven, der andere drei positive Rückfälle. Je 2 Fälle erhielten je 0·4 und 0·5 intravenös; diese 4 Fälle blieben dauernd fieberfrei. Als im 7. Falle, der im ersten Anfall 0·3 Salvarsan intravenös erhalten hatte, ein Rückfall mit positivem Blutbefund eintrat, wurde nochmals 0·4 und 0·3 intravenös injiziert, trotzdem blieben noch Spirillen im Blute nachweisbar.

Seyffert hatte unter 20 mit 0·4 behandelten Fällen keinen Rückfall; auch Grothusen heilte einen Fall durch eine einmalige intramuskuläre Injektion von 0·3 Salvarsan.

v. Hoeßlin hatte mit 0·45 Neosalvarsan bei intravenöser Injektion keinen großen Erfolg; er steht der Therapia sterilisans magna skeptisch gegenüber.

Schneider wandte in 2 Fällen 0·5 Arrhenal intravenös mit Erfolg an; er empfiehlt mehrmalige Injektion, da eine einmalige zu schwach ist, um sicher Rückfälle zu verhindern.

Reisinger hat bei einer Rückfallfieberepidemie in einzelnen Fällen Salvarsan mit gutem Erfolg angewandt (Zahl, Dosierung usw. nicht angegeben).

Rentrop behandelte 21 Rückfallfieberkranke mit fraktionierten, steigenden Dosen. Bei 9 Patienten wurde im ersten Anfall, bei 12 im zweiten Anfall die Therapie eingeleitet; bei den ersteren kam es in 5 Fällen, bei den letzteren in 2 Fällen zu Rezidiven; im ganzen also bei 34 Prozent. Auch hier traten in behandelten Fällen die Relapse nach wesentlich verlängertem Intervall auf.

Wiener, der bei einer Rückfallfieberepidemie in Albanien Neosalvarsan intravenös in Dosen von 0·6 anwandte, erreichte damit in 3 bis 6 Stunden die Entfieberung. (Nähere Angaben über Zahl usw. fehlen.)

Sterling-Okuniewski injizierte in 40 Fällen 0·6 Neosalvarsan intravenös, hauptsächlich im zweiten Anfall. Der Temperaturabfall erfolgte

in 12	Fällen	innerhalb 12	Stunden
„ 7	„	„ 18	„
„ 16	„	„ 24	„
„ 5	„	später als 24	„

Bei einer zweiten Reihe von 25 Fällen wurde nach der Einspritzung stündlich auf Spirochäten untersucht:

Temperatursturz nach	in Fällen	Spirochäten nachweisbar nach
10 bis 12 Stunden	9	4 bis 9 Stunden
13 „ 18 „	9	4 „ 12 „
19 „ 24 „	3	11 „ 17 „

Anscheinend sind Rückfälle nach der Behandlung nicht aufgetreten.

Die im Anfang des Jahres 1917 in Rumänien auftretende Rückfallfieberepidemie brachte neben den klinischen Erscheinungsformen einer im Frieden bei uns fast unbekannten Krankheit auch die Frage der Therapie. So gut wie selbstverständlich war die intravenöse Anwendung von Salvarsan oder Neosalvarsan; fraglich war nur die Größe der Dosierung und die Zeit der Anwendung. Von Interesse war daneben noch, ob die so glänzenden Heilungserfolge, die von Iversen mit 92 Prozent angegeben wurden, auch bei einer größeren Beobachtungsreihe sich verwirklichen würden.

Während der Monate Februar bis April 1917 wurden in dem Seuchenlazarett der Kriegslazarett-Abteilung 123 in Rumänien etwa 250 Rückfallfieberkranke aufgenommen. Ein Teil von ihnen kam aus anderen Lazaretten und war dort schon behandelt, so daß die eigentliche Beobachtungsreihe sich auf 199 Fälle erstreckt.

Bei allen Rückfallfieberkranken wurden die Spirillen im Blute nachgewiesen, bzw. die Diagnose Rückfallfieber wurde erst mit diesem Nachweise als gesichert angesehen. Die Untersuchung wurde vorgenommen von dem Leiter der bakteriologischen Untersuchungsstelle, Herrn Dr. Brünn, dem ich für seine Bemühungen und für das Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, zu großem Danke verpflichtet bin.

War die Diagnose Rückfallfieber durch das Auffinden der Spirochäten gesichert, so wurde möglichst umgehend die Neosalvarsanbehandlung eingeleitet, so daß zwischen der Blutentnahme und der Injektion nie mehr wie 24 Stunden verstrichen. Von der Anwendung des Salvarsans wurde von vornherein wegen der ungleich größeren Gefahren und wegen der unter Feldverhältnissen unmöglichen Beschaffung einwandfreien destillierten Wassers abgesehen.

Mangels jeder Erfahrung wurde zunächst 0·45 Neosalvarsan als hinreichende Dosis angesehen; das Medikament wurde in bekannter Weise in sterilem Gefäße in sterilisiertem, destillierten Wasser gelöst und dann in die Vena cubitalis eingespritzt. Besondere Komplikationen, die ausschließlich auf eine toxische Nebenwirkung des Präparats hätten zurückgeführt werden können, sind nicht beobachtet worden.

Die Behandlung wurde ausschließlich während des Anfalls, und während die Spirillen im Blute nachweisbar waren, vorgenommen. Begründet war dieses Vorgehen darin, daß uns sehr viel daran lag, möglichst einwandfrei feststellen zu können, wie groß prozentual der Heileffekt des Neosalvarsans sich darstellte, ob tatsächlich eine so unbedingt spezifische Wirkung wie bei den akuten Spirillosen der Versuchstiere sich zeigte. Dazu aber waren möglichst eindeutige Vorbedingungen notwendig. Denn nur dann ist die Einwirkung des Therapeutikums auf den Parasiten zweifelsfrei zu beurteilen, wenn bekannt ist, unter welchen Bedingungen er im Momente der Behandlung im Organismus lebt; besteht aber über diesen Punkt irgendwelche Unklarheit, so kann ich nicht objektiv entscheiden, ein wie großer Anteil der Heilung auf die parasitizide Wirkung des Heilmittels entfällt, und wieviel auf immunisatorische Vorgänge im Körper, auf die Bildung von Antikörpern, die Phagozytose und die Einwirkung der Körperzellen. Beim Rückfallfieber sind wir über die physiologischen Bedingungen, unter denen die Spirochäte Obermeyeri lebt, nur während des Anfalls unterrichtet: über

ihren Verbleib während des Intervalls gehen die Ansichten noch auseinander; wenn auch die größte Mehrheit der Forscher sich dahin ausgesprochen hat, daß die Spirillen sich während dieses Zwischenraumes in der Milz oder dem Knochenmark aufhalten, so ist es bis jetzt doch noch nicht einwandfrei gelungen, die Spirillen selbst oder ihre fraglichen Dauerformen in dieser Zeit nachzuweisen.

Diese Erwägungen führten uns dazu, die Behandlung ausschließlich während des Anfalls vorzunehmen. Aus ähnlichen Gründen wurde auch nur während der ersten beiden Anfälle eine Therapie eingeleitet, da für den größten Teil der Erkrankten — nach Eggebrecht kommt es in 36·3 Prozent zu 3 Anfällen — mit dem dritten Anfall die Spontanheilung einsezt. Wenn die Injektionen auf den dritten Anfall ausgedehnt würden, so würde ein großer Prozentsatz der Spontanheilungen auf die Neosalvarsantherapie zurückgeführt werden und so ein einseitig verzerrtes Bild entstehen. Nur in vereinzelten Fällen wurde von diesem Grundsatze abgewichen. Alle Patienten, die behandelt wurden, erhielten nur einmal die gleiche Dosis, um auch auf diese Weise vergleichbare Werte zu schaffen. Hiervon ist nur in einem, später zu erwähnenden Falle eine Ausnahme gemacht worden.

Von Bedeutung für die Kritik der Neosalvarsanwirkung ist in dem speziellen Falle der Febris recurrens noch der Eintritt der Entfieberung. Nur dann kann dieser mit wirklicher Berechtigung allein auf das Heilmittel zurückgeführt werden, wenn die Injektion so frühzeitig erfolgt, daß nicht schon spontan innerhalb 12 bis 18 Stunden die Krisis eintritt; vor allem gilt dies für die am dritten oder vierten Tage des zweiten Anfalls gespritzten Kranken.

Im ganzen kamen 199 Fälle zur Beobachtung; von ihnen erhielten

0·45 Neosalvarsan	88	=	44·2 Prozent
0·6 „	44	=	22·1 „
unbehandelt blieben	67	=	33·6 „

Auf die mit 0·6 behandelten Fälle und die Gründe, die uns zu dieser höheren Dosierung führten, werde ich weiter unten zurückkommen.

Über den allgemeinen Verlauf, der als mittelschwer bezeichnet werden kann, mögen folgende Zahlenangaben orienfieren. Es hatten

1 Anfall	36	=	18·1 Prozent
2 Anfälle	132	=	66·3 „
3 „	28	=	14·1 „
4 und mehr „	3	=	1·5 „

Die durchschnittliche Dauer betrug für den

1. Anfall 4·6 Tage
2. „ 3·7 „
3. „ 3·0 „
4. „ 2·3 „

für das

I. Intervall 7·2 Tage
II. „ 7·0 „
III. „ 8·3 „

Ich möchte nun zunächst auf die mit 0·45 behandelten Fälle näher eingehen, da nach den Erfahrungen, die bei deren Behandlung gemacht wurden, eine Reihe von Patienten in bestimmter Absicht mit 0·6 Neosalvarsan gespritzt wurde.

Von den 88 Fällen, die nach Sicherung der Diagnose durch Blutuntersuchung 0·45 Neosalvarsan erhielten, wurden gespritzt im

1. Anfall 39 = 44·3 Prozent
2. „ 45 = 51·1 „
3. „ 4 = 4·5 „

Wenn auch bei dem größten Teil der Erkrankten eine mehr oder minder schnelle Entfieberung erzielt wurde, so zeigten sich doch bei längerer Beobachtungsdauer merkwürdige Verlaufseigentümlichkeiten.

Zunächst tritt die Entfieberung durchaus nicht so unmittelbar im Anschluß an die Neosalvarsaninjektion ein, wie man bei einem absolut spezifisch wirkenden, spirillotoxischen Mittel erwarten sollte. Die Entfieberung trat ein

innerhalb 12 Stunden bei 47 = 53·4 Prozent
„ 24 „ „ 30 = 34·1 „
„ 48 „ „ 9 = 10·1 „
länger brauchten 2 = 2·3 „

Aus dieser Aufstellung scheint hervorzugehen, daß 87·6 Prozent der behandelten Patienten durch die Einwirkung des Neosalvarsans innerhalb der ersten 24 Stunden eine Entfieberung herbeigeführt wird, verursacht durch das Abtöten der Spirillen und ihr Verschwinden aus dem Blute. Wenn ich aber diese Aufstellung in die einzelnen Tage und die einzelnen Anfälle zerlege, an denen die Injektion erfolgt ist, so zeigt sich, daß der Eintritt der Entfieberung noch von anderen Faktoren abhängig zu sein scheint; wie allein von der parasitiziden Wirkung des Neosalvarsans.

I. Anfall.

Es sind gespritzt am . . . . Tage des Anfalls		Zur Entfieberung brauchten				Rückfälle hatten	
		12 Std.	24 Std.	48 Std.	länger	mit + Befund	mit − Befund
2. Tag	2 = 5·1 %	1	—	1	—	—	1
3. „	8 = 20·5	2	5	1	—	—	1
4. „	9 = 23·1	4	5	—	—	1	2
5. „	14 = 35·9	13	1	—	—	1	6
6. „	4 = 10·2	3	1	—	—	1	1
später	2 = 5·1	2	—	—	—	—	1

II. Anfall.

Gespritzt am . . . . Tage des Anfalls		Zur Entfieberung brauchten				Rückfälle hatten	
		12 Std.	24 Std.	48 Std.	länger	mit + Befund	mit − Befund
1. Tag	3 = 6·7 %	—	—	1	2	—	—
2. „	15 = 33·3	3	5	6	1	1	1
3. „	12 = 26·6	6	6	1	—	—	5
4. „	10 = 22·2	7	3	—	—	—	1
5. „	5 = 11·1	3	1	1	—	—	2

III. Anfall.

Gespritzt am . . . . Tage des Anfalls		Zur Entfieberung brauchten				Rückfälle hatten	
		12 Std.	24 Std.	48 Std.	länger	mit + Befund	mit − Befund
3. Tag	3 = 75·0 %	2	1	—	—	—	1
4. „	1 = 25·0	1	—	—	—	—	1

Man erkennt aus diesen Tabellen deutlich, wie die Zeitdauer bis zum Eintritt der Entfieberung abhängig ist von dem Tage, an dem die Injektion erfolgt ist. Je früher ich dem Patienten das Neosalvarsan zuführe, desto länger dauert es, bis die Entfieberung erfolgt ist, oder umgekehrt: je näher die Zeit der Behandlung der Spontankrise liegt, desto schneller tritt der Heilerfolg ein. Am deutlichsten ausgesprochen ist diese Erscheinung in der Tabelle des zweiten Anfalls, denn hier setzt die Behandlung, da die Diagnose häufig in den letzten Stunden des ersten Anfalls gestellt werden konnte, schon in den ersten Stunden nach dem erneuten Fieberanstieg ein. So brauchten alle 3 am ersten Tage des zweiten Anfalls behandelten Kranken 48 Stunden und länger, von den am zweiten Tage injizierten die Hälfte dieselbe Zeit; erst mit dem dritten Tage ist der größte Teil innerhalb

24 Stunden geheilt. Dieses Verhalten stimmt nicht zu der absolut spezifisch spirilloziden Eigenschaft des Neosalvarsans. Wäre das Verschwinden der Parasiten aus dem Blut, d. h. ihre Abtötung ausschließlich von der toxischen Einwirkung des Neosalvarsans abhängig, so müßte das Absterben der Parasiten in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle innerhalb derselben Zeit erfolgen, d. h. die zahlenmäßige Darstellung der Einwirkungsdauer bis zum Eintritt der Entfieberung müßte sich in der tabellarischen Darstellung gleichmäßiger über die mittleren 4 Spalten ausdehnen und dürfte nicht mit dem Wachsen der Tageszahl diese ausgesprochene Tendenz nach links zeigen. Es ist anzunehmen, daß die Spirochäten zu Beginn des Anfalls eine erhöhte Resistenz gegen das Salvarsan zeigen, daß sie also erst nach längerer Einwirkung abgetötet werden. Diese Schädigung wiederum ist abhängig von der Konzentration, mit der das Salvarsan im Blute kreist. Nach Frenkel-Heiden-Navassart beginnt die Ausscheidung des Salvarsans bei intravenöser Injektion fast unmittelbar nach der Injektion in großen Mengen; daneben wird noch das 2 bis 10fache durch den Darm abgeführt. Nach Ullmann sind schon wenige Stunden nach der intravenösen Injektion erhebliche Mengen As in den Körperdepots, Leber und Nieren, abgelagert. Mayerhofer konnte nach 36 Stunden mit Salvarsanserum keine erhebliche Entwicklungsstörung beim Milzbrand feststellen. In der ersten Zeit der Ausscheidung verläßt das Salvarsan den Körper unverändert. Stern gelang es nur bis zu 4 Stunden Salvarsan im Serum nachzuweisen. Auch Abelin berichtet, daß die Ausscheidung unmittelbar nach der intravenösen Injektion beginnt. Nach Bernstein zirkuliert das Salvarsan nicht frei im Blut. Genauere quantitative Feststellungen über den As-Gehalt des Blutes nach intravenöser Salvarsaninjektion zu verschiedenen Zeiten scheinen nicht vorzuliegen, jedenfalls aber dürften erhebliche Konzentrationen nicht lange vorhanden sein.

Es ist daher eher anzunehmen, daß neben der toxischen Einwirkung des Neosalvarsans auf die Spirillen auch die Immunkörper des Blutes eine Rolle spielen, insofern ihnen die durch das Gift geschwächten Parasiten leichter zum Opfer fallen. Auf der andern Seite läßt die prompte Salvarsanwirkung in den letzten Tagen des Anfalls den Schluß zu, daß die von den Antikörpern in ihrer Widerstandsfähigkeit herabgesetzten Spirillen schneller vom Salvarsan abgetötet werden, daß also eine gewisse Wechselwirkung zwischen den Abwehrkräften des Organismus und der spirillotoxischen Einwirkung des Salvarsans besteht.

Im einzelnen sei die Wirkung der Therapie aus folgenden Kurven belegt. Den prompten Erfolg des Neosalvarsans im ersten Anfall zeigt die Kurve Nr. 17:

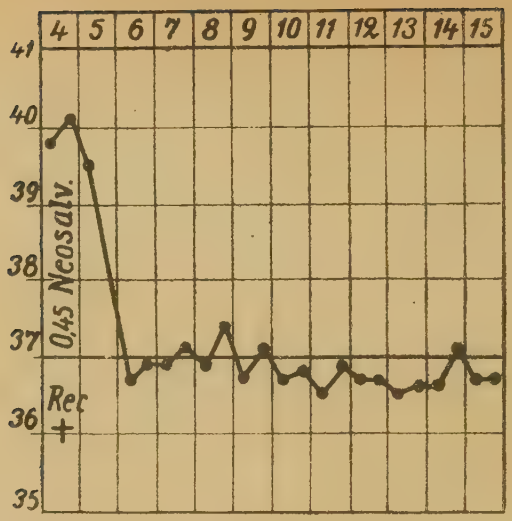


Fig. 1.
Kurve 17. Musk. K.

die Injektion am vierten Krankheitstage erfolgte und innerhalb von 24 Stunden die Entfieberung eintrat, für den zweiten Anfall ergibt dasselbe Bild Kurve Nr. 32.

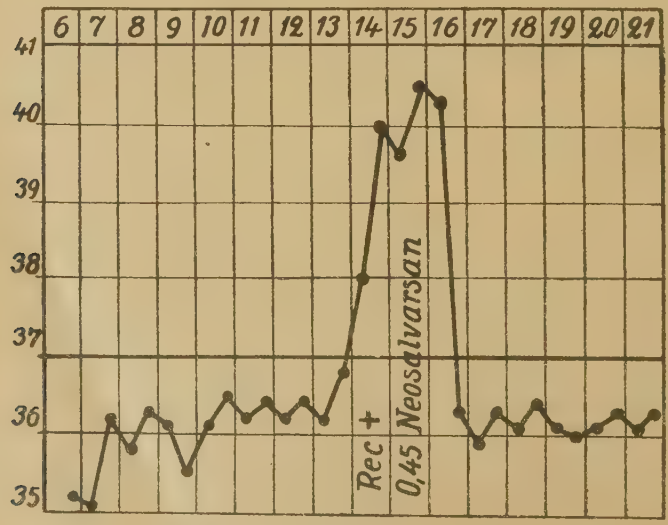


Fig. 2.
Kurve 32. Unteroffizier Kl.

Bei diesen und ähnlichen Fällen kann man mit Recht davon sprechen, daß durch einen einmaligen therapeutischen Eingriff die Krankheit koupiert worden ist. Dabei werden unter dem Begriff koupiert die Fälle zusammengefaßt, bei denen nach Eintritt der durch die Neosalvarsaninjektion hervorgerufenen Entfieberung der weitere Verlauf während der mehrwöchentlichen Beobachtung fieberlos geblieben ist, sofern nicht durch besondere Komplikationen eine anderweitige fieberhafte Reaktion hervorgerufen ist.

Bei einer ganzen Reihe von Fällen traten in mehr oder weniger großen Zwischenräumen nach der Krisis plötzliche Temperatursteigerungen bis zu 39 und 40° auf, die ganz unter dem Bilde eines kurzen, eintägigen Rekurrensrelapses verliefen, bei denen auch keine klinischen Symptome für eine anderweitige Ursache des Fiebers gefunden wurden. Meist begannen diese kurzen Anfälle, die ich mit Remesow als „abortive Anfälle" bezeichnen möchte, mit einem kurzen Frost — vereinzelt trat richtiger Schüttelfrost auf — während der Nachmittagsstunden, um dann während der Nacht ganz im Rahmen eines typischen Relapses unter profusem Schweißausbruche zur Norm abzusinken. Vereinzelt fanden sich bei diesen kurzen Attacken perkutorische, ja sogar palpable Milzvergrößerungen.

In den weitaus meisten Fällen, wo der Versuch, Rekurrensspirochäten nachzuweisen, gemacht wurde, mißlang er. Unter den vielen ähnlichen Fällen sind nur diejenigen als Relapse mit negativem Spirochätenbefund bezeichnet worden, bei denen die Temperatur 38·5° überstieg. Zahlenmäßig stellt sich das Ergebnis folgendermaßen dar:

Gespritzt sind mit 0·45 88 Kranke, davon im

1. Anfall	39;	koupiert	24 =	61·5 Prozent
2. „	45;	„	33 =	73·3 „
3. „	4;	„	2 =	50·0 „

Die Zahl der im dritten Anfall behandelten ist zu gering, als daß daraus irgendwelche Schlüsse gezogen werden könnten. Das Ansteigen der tatsächlichen Heilungsziffer der im zweiten Anfall behandelten Patienten gegenüber dem ersten Anfall legt den Schluß einer erhöhten Salvarsanwirkung unter dem Einfluß der gesteigerten Immunkörperbildung des Organismus nahe. Denn es bedarf keiner Frage, daß die beim zweiten Anfall in das Blut ausschwärmenden Spirochäten dort eine erhebliche Menge von Antikörpern finden, deren Bildung durch den ersten Anfall provoziert worden ist.

Von besonderem Interesse sind 4 Fälle, in denen es nach Behandlung mit Neosalvarsan zu längerdauernden Rückfällen mit positivem Spirochätenbefunde gekommen ist. Von diesen sind drei im ersten Anfall und einer

im zweiten Anfall injiziert, also auch hier im ersten Anfall ein leichteres Versagen der Neosalvarsanwirkung.

Aus den Krankenblättern ergibt sich folgendes:

Inf. D., Nr. 30.

Erkrankt unter Schüttelfrost und hohem Fieber. Am 6. Krankheitstage mit der Diagnose Rückfallfieber überwiesen. Außer diffuser Bronchitis bei der Aufnahme keine besonderen klinischen Erscheinungen. Sofort nach der Aufnahme erhält er 0·45 Neosalvarsan intravenös; innerhalb 14 Stunden kritische Entfieberung unter starkem Schweißausbruch; schnelle Erholung. Nach 12 Tagen erneuter Temperaturanstieg unter Frost mit den Erscheinungen eines regelrechten Relapses, im Blut Rek. positiv. Nach 4 Tagen kritischer Temperaturabfall; von da ab ungestörte Rekonvaleszenz.

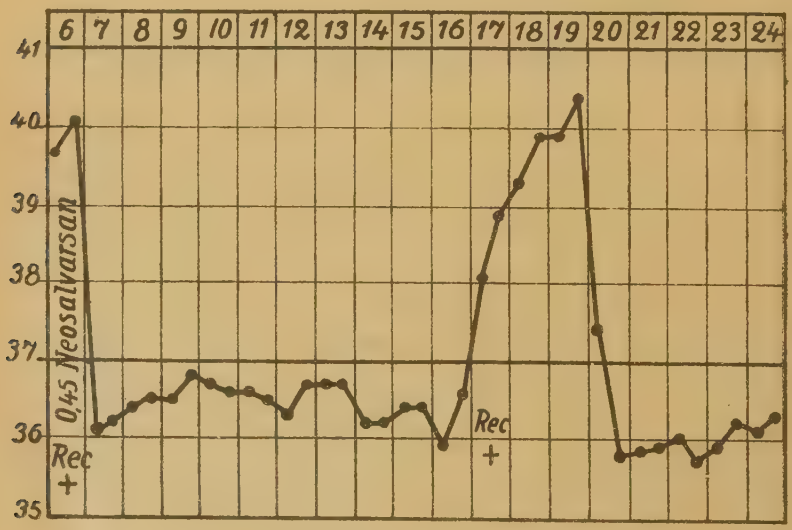


Fig. 3.
Kurve 30. Soldat D.

Musk. Sch., Nr. 8.

Erkrankt unter Frost, hohem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. Am 3. Krankheitstage eingeliefert. Bei der Aufnahme geringe Milzvergrößerung und Druckempfindlichkeit der Wadenmuskulatur; sonst kein klinischer Befund. Im Blut Rek. positiv; am 5. Tage 0·45 Neosalvarsan intravenös. Innerhalb 12 Stunden kritische Entfieberung. Nach 12 Tagen unter dem Bilde eines Rückfalles erneuter Temperaturanstieg; im Blut Rek. positiv. Am 20. Krankheitstage erheblicher Milztumor, leichte Be-

nommenheit des Sensoriums, Ikterus. In der Nacht vom 22. bis 23. Krankheitstage Krisis. Von da ab ungestörte Rekonvaleszenz.

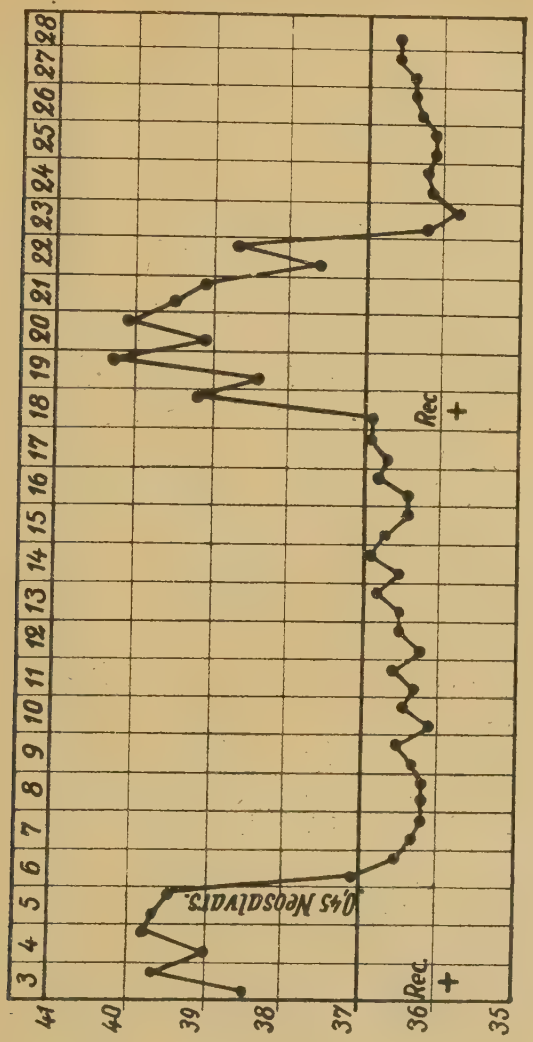


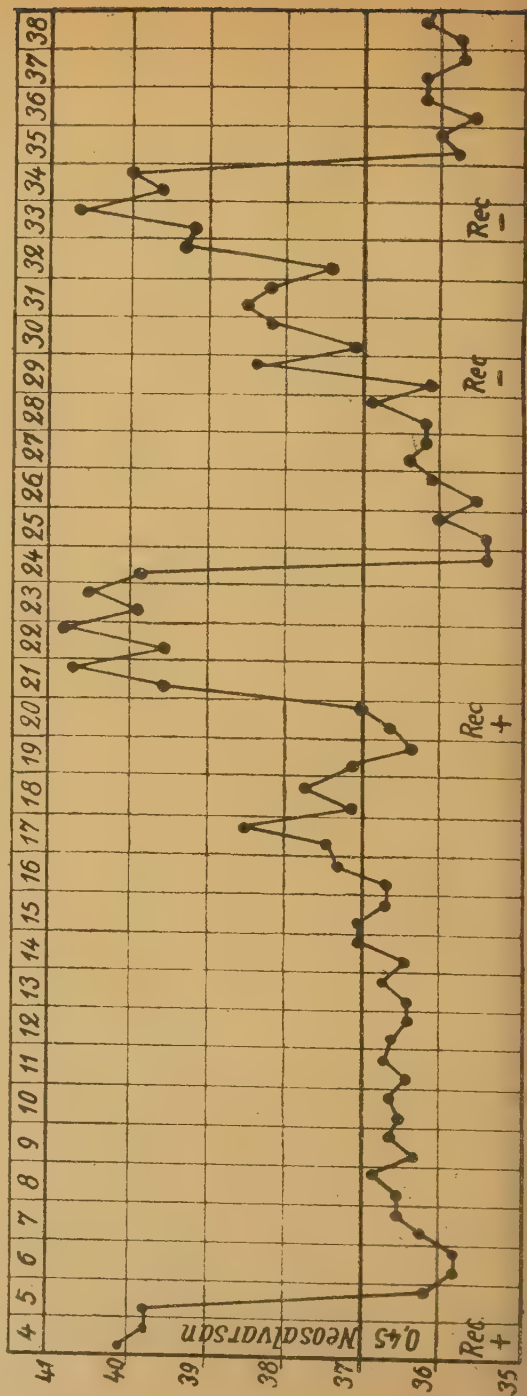
Fig. 4.
Kurve 8. Musketier Sch.

Musk. R., Nr. 16.

Erkrankt unter Schüttelfrost und hohem Fieber. Am 4. Krankheitstage mit der Diagnose Rückfallfieber eingeliefert. Bei der Aufnahme außer geringem Milztumor und leichter Bronchitis keine besonderen klinischen Erscheinungen. Erhält sofort 0·45 Neosalvarsan intravenös; die Entfieberung tritt innerhalb von 24 Stunden ein. Am 16. Krankheitstage tritt

plötzlich unter heftigem Schüttelfrost ein neuer Temperaturanstieg auf, den die Blutuntersuchungen als einen typischen Anfall mit positivem Befunde erweist. Am 22. Krankheitstage Nasenbluten; ein Milztumor ist nicht nachzuweisen. Am 24. Tage tritt unter starkem Schweißausbruch die Entfieberung ein. Am 29. Tage erneuter Temperaturanstieg. Die Blutuntersuchung ließ keine Spirochäten nachweisen; in den folgenden Tagen stieg die Temperatur weiter auf 39° und höher. Die klinische Untersuchung ließ keinen Organbefund erkennen, nicht einmal eine Milzvergrößerung ließ sich nachweisen. Die dabei bestehende hochgradige Benommenheit ließ einen beginnenden Fleckfieberanfall als wahrscheinlich annehmen, — solche Mischinfektionen kamen nicht selten vor —, daher wurde gar nicht mehr auf Spirochäten untersucht, sondern ein Weil-Felix angesetzt, der keine Agglutination ergab.

Die in der Nacht vom 34. zum 35. Krankheitstage plötzlich einsetzende Entfieberung ließ mit einem Schlage alle schweren Erscheinungen schwinden und



nachträglich diesen Zustand als einen schweren Rückfall erkennen. Es traten später nochmals geringe Temperatursteigerungen auf, ohne daß die klinische Untersuchung einen Anhalt für ihre Entstehung gegeben hätte; Spirochäten waren im Blute nicht nachzuweisen. (Abortivanfälle.) Vom 44. Krankheitstage an verlief die Rekonvaleszenz ungestört.

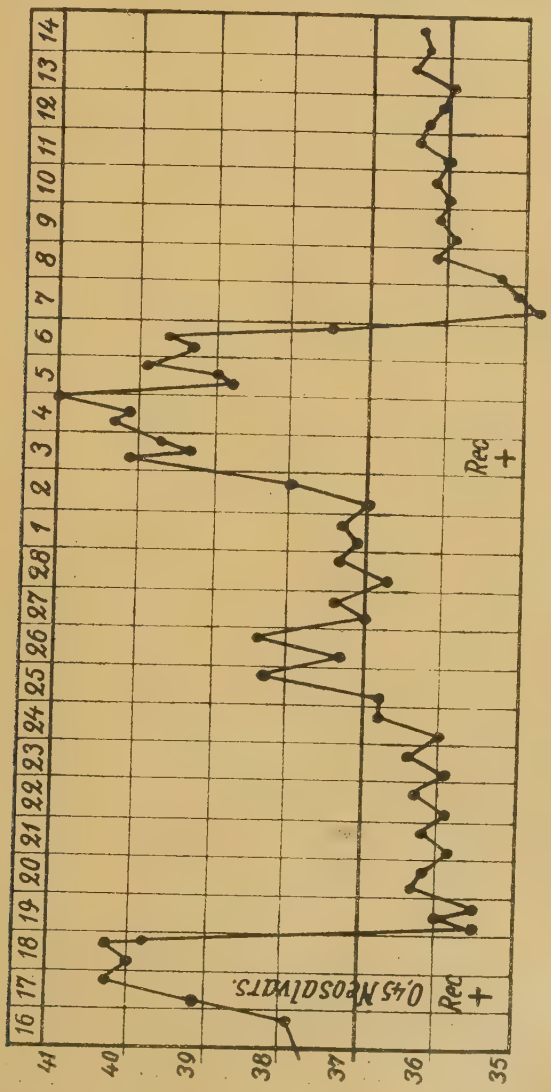


Fig. 6.
Kurve 49. Musketier W. Th.

Musk. W. Th., Nr. 49.

Den ersten Anfall machte er ambulant durch. Zu Beginn des zweiten wurde er ins Lazarett aufgenommen. Im Blute fanden sich Rekurrens-

spirochäten; daraufhin am 2. Tage des zweiten Anfalls 0·45 Neosalvarsan intravenös. Die Entfieberung trat unter den bekannten Erscheinungen nach 36 Stunden ein. Am 29. Krankheitstage erneuter Temperaturanstieg; im Blute wurden wieder Spirillen nachgewiesen. Am 30. Tage fand sich ein Milztumor und Benommenheit des Sensoriums. Am 33. Tage trat die Spontanheilung ein, nach der sich der weitere Verlauf komplikationslos gestaltete.

Gemeinsam erscheint bei diesen 4 Krankheitsbildern die auffällige Verlängerung des Intervalls, das die von Eggebrecht angegebene und auch von uns gefundene Dauer von 7 Tagen erheblich überschreitet. Ebenso findet sich in allen 4 Fällen die verhältnismäßig lange Dauer des Anfalls und vor allem seine Schwere, die besonders bei dem Fall Nr. 16 zu den schwersten gehört, die ich unter mehreren Hundert gesehen habe. Sonst wichen diese Fälle kaum von dem Bilde des üblichen Relapses ab. Von einem glatten Versagen der Neosalvarsanwirkung kann man in diesen Fällen wohl kaum sprechen; vielmehr sind sie so zu erklären, daß die injizierte Menge nicht ausgereicht hat, um alle Spirochäten endgültig abzutöten oder daß eine erhebliche Menge Neosalvarsan teils ausgeschieden, teils in den Körperdepots abgelagert wurde, ehe sie ihre volle Wirksamkeit entfalten konnte; daneben hat aber ohne Zweifel auch eine Virulenzerhöhung der übrig bleibenden Spirochäten stattgefunden, die die klinische Schwere des folgenden Anfalls erklärt. Ob daneben noch ein Versagen der Antikörperbildung des Organismus für den therapeutischen Mißerfolg heranzuziehen ist, mag dahingestellt bleiben.

Neben diesen ganz typischen Rückfällen traten in einer ganzen Reihe von Fällen nur kurze eintägige Fiebersteigerungen in unregelmäßigen Zwischenräumen auf, die durch folgende Temperaturkurven belegt seien. Alle diese Anfälle verliefen unter dem klinischen Bilde ordentlicher Relapse und waren zum Teil, trotz ihrer kurzen Dauer von palpablen Milztumoren begleitet. Besonders gilt das von Fall Nr. 67.

Interessant ist auch die Kurve Nr. 18, die man nach Eggebrecht als einen typischen Anfall von einem Tag Dauer mit Vor- und Nachschlag bezeichnen könnte. Wenn in diesen Fällen keine Rekurrensspirochäten in den „Dicken-Tropfen-Präparaten“ gefunden wurden, so dürfte das so zu erklären sein, daß sie nur ganz spärlich vorhanden sind, so daß sie bei der mikroskopischen Durchmusterung nicht gefunden werden. Durch Verimpfung einer hinreichenden Menge Blutes auf Versuchstiere würden sich auch unter diesen Fällen eine ganze Reihe als positiv erweisen lassen. Diese Fälle könnte man als submikroskopische Infektion auffassen. Leider sind dahingehende Untersuchungen unter den Verhältnissen des Feldes unmöglich gewesen.

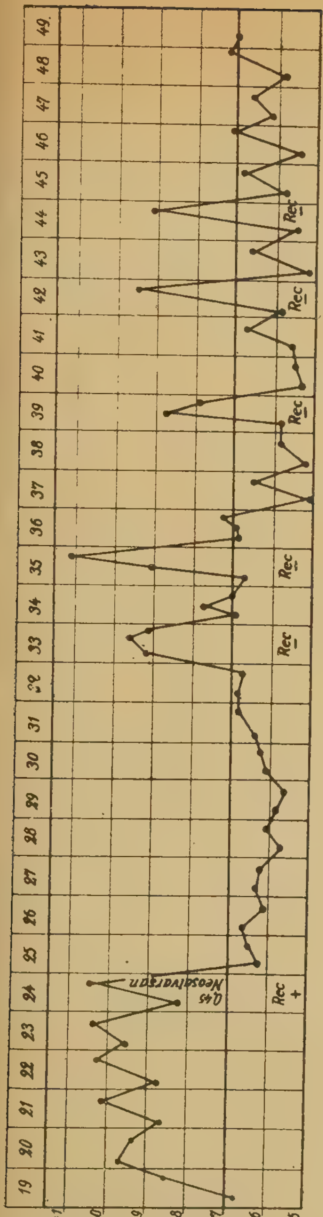


Fig. 7. Kurve 67. Pionier Biesw.

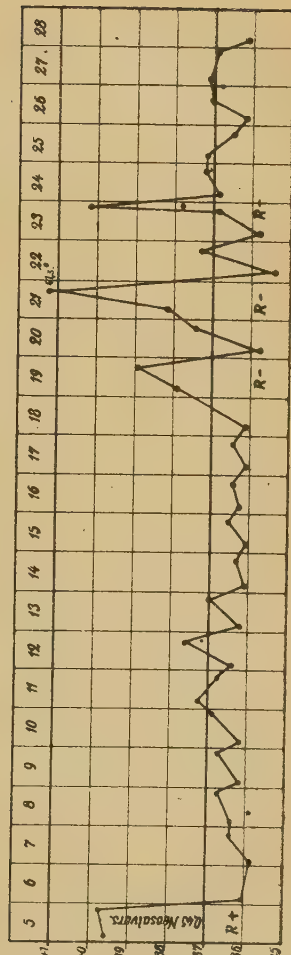


Fig. 8. Kurve 18. Soldat B.

Im ganzen ergab sich bei der Behandlung des Rückfallfiebers mit 0·45 Neosalvarsan intravenös, daß von 88 Fällen nur 59 = 67 Prozent im Sinne von Ehrlichs Sterilisatio magna geheilt wurden. Als Grund für dieses Versagen der Salvarsanwirkung käme nach Prüssian in Betracht:

1. zu geringe Dosierung,
2. unrichtiger Zeitpunkt der Injektion,
3. arsenfeste Stämme.

Dem ersten Einwand suchten wir dadurch zu begegnen, daß wir in allen kommenden Fällen die Dosis auf 0·6 erhöhten. Weiterhin wurde von nun an das Neosalvarsan schon in den ersten Stunden des Anfalls gegeben, sobald der Spirochätennachweis geführt war. Die Mehrzahl der im zweiten Anfall mit 0·6 behandelten Fälle wurde am ersten Tage des Anfalls innerhalb der ersten 6 Stunden injiziert. So glaubten wir jedenfalls die Spirochäten, die sich zu Beginn des Anfalls noch nicht allzustark im Blute vermehrt haben, am wirksamsten zu treffen.

Der Einwand der salvarsanfesten Stämme kann wohl als nicht berechtigt zurückgewiesen werden. Denn genuine Salvarsanfestigkeit dürfte wohl kaum anzutreffen sein; es könnte sich nur um relativ höhere Resistenz des betreffenden Parasitenstammes gegenüber dem Neosalvarsan handeln. Durch eine einmalige Behandlung aber läßt sich nach den Untersuchungen Gonders keine Arsenfestigkeit bei Spirillen erzielen, vielmehr tritt diese nur nach lange andauernder As-Beeinflussung ein.

Zahlenmäßig stellt sich das Resultat der mit 0·6 Neosalvarsan gespritzten Fälle folgendermaßen dar:

Im ganzen erhielten 0·6 Neosalvarsan 44 = 21·1 Prozent, davon

im ersten Anfall 8 = 18·1 Prozent
„ zweiten „ 36 = 81·8 „

Durch eine einmalige Behandlung geheilt wurden

im ersten Anfall 7 = 87·5 Prozent
„ zweiten „ 32 = 88·8 „

Beim Vergleich der Erfolge bei den mit 0·6 behandelten Kranken gegenüber der Therapie mit 0·45 Neosalvarsan ergibt sich eine bedeutend höhere Prozentzahl zugunsten der größeren Dosis, während dort das günstigste Ergebnis im zweiten Anfall rund 75 Prozent betrug, ist hier in beiden Fällen in rund 90 Prozent durch eine einmalige Injektion eine Dauerheilung erzielt.

Die Zeit, die bis zur Entfieberung verstrich, dauerte bei dieser Behandlungsreihe

12 Stunden bei 13 = 29·5 Prozent
24 „ „ 18 = 40·9 „
48 „ „ 12 = 27·2 „
länger brauchte 1 = 1·3 „

Während bei den mit 0·45 behandelten Fällen in 53·4 Prozent die Entfieberung innerhalb 12 Stunden erfolgte, erforderte sie jetzt in 40·9 Prozent 24 Stunden. Diese Erscheinung, daß zur Vernichtung der Parasiten so lange Zeit gebraucht wird, ist durch die Frühtherapie bedingt; das zeigt sich sofort deutlich, wenn die Tabelle wie vorher in die einzelnen Anfälle und Tage zerlegt wird.

I. Anfall.

Gespritzt am . . . . Tage des Anfalls		Zur Entfieberung brauchten				Rückfälle hatten	
		12 Std.	24 Std.	48 Std.	länger	mit + Befund	mit − Befund
2. Tag	1 = 12·5 %	1	—	—	—	—	1
3. „	3 = 37·5	—	3	—	—	—	—
4. „	3 = 37·5	1	2	—	—	—	—
5. „	1 = 12·5	—	1	—	—	—	—

II. Anfall.

Gespritzt am . . . . Tage des Anfalls		Zur Entfieberung brauchten				Rückfälle hatten	
		12 Std.	24 Std.	48 Std.	länger	mit + Befund	mit − Befund
1. Tag	20 = 55·5 %	1	6	13	—	1	3
2. „	9 = 25·0	4	5	—	—	—	—
3. „	5 = 13·9	3	2	—	—	—	—
4. „	2 = 5·5	2	—	—	—	—	—
5. „	—	—	—	—	—	—	—

Besonders die für den zweiten Anfall aufgestellte Tabelle läßt aufs deutlichste erkennen, daß gerade bei den ganz frühzeitig behandelten Fällen die Dauer der Entfieberung am längsten währt; ebenso ist auch hier besonders deutlich die Verschiebung nach links mit dem Ansteigen der Tageszahl zu sehen. Sämtliche 5 Rückfälle, die bei dieser Behandlungsreihe auftraten, entfallen auf die frühbehandelten Patienten.

Das die höhere Dosierung ein günstigeres Heilungsresultat ergab, war schon erwähnt. Das ganze Verhalten scheint dafür zu sprechen, daß einerseits in den ersten Anfallstagen die Spirochäten sich wesentlich resistenter gegen das Salvarsan verhalten wie später, und andererseits, daß neben der toxischen Wirkung des Arsens auch noch eine Beeinflussung durch die Immunstoffe des Körpers statthat. Das ergibt sich aber auch als natür-

licher Schluß aus der Annahme erhöhter Widerstandsfähigkeit der Spirillen zu Beginn des Anfalls, denn eine andere Schwächung als die durch den Körper gebildeten Gegenstoffe ist kaum denkbar; ein Weg, der auch bei der Selbstheilung des Rekurrens beschritten wird.

Bei einer großen Zahl der mit 0·6 frühbehandelten Fälle zeigte sich in der Temperaturkurve eine weitere Verlaufseigentümlichkeit, die früher nicht zur Beobachtung gekommen war, und für die hier die Kurve 163 als Beispiel dienen mag.

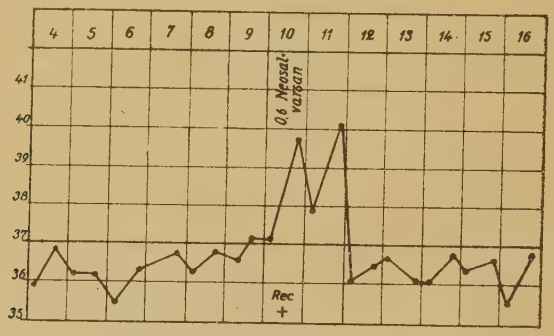


Fig. 9.
Kurve 163. Jäger Gs.

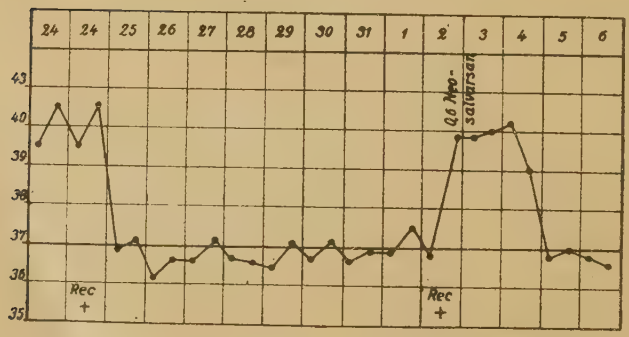


Fig. 10.
Kurve 184. Trainsoldat St.

Es tritt unmittelbar im Anschluß an die Injektion zunächst ein plötzlicher Temperaturabfall von 1 bis 2° ein, worauf dann die Körperwärme plötzlich wieder steigt, um nach 12 bis 36 Stunden endgültig mit der Heilung abzusinken. Ich möchte das so erklären, daß sofort nach der Zuführung des Neosalvarsans ein Teil der Spirochäten abgetötet und durch die Ver-

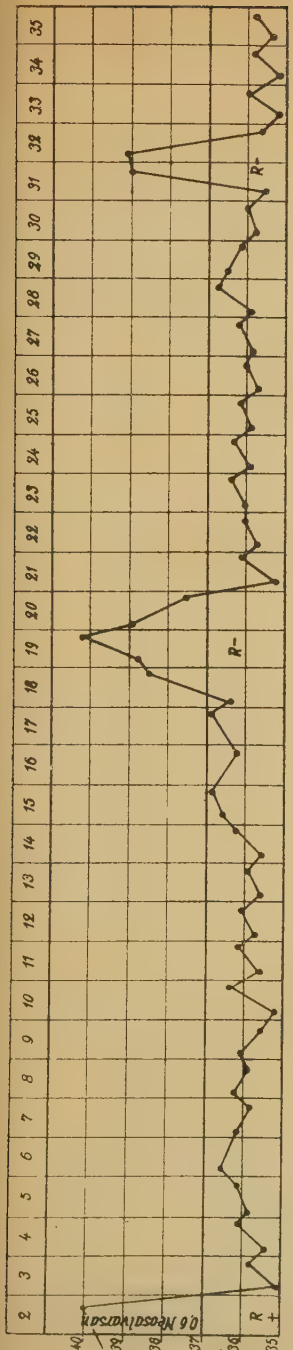


Fig. 11.
Kurve 175. Jäger K.

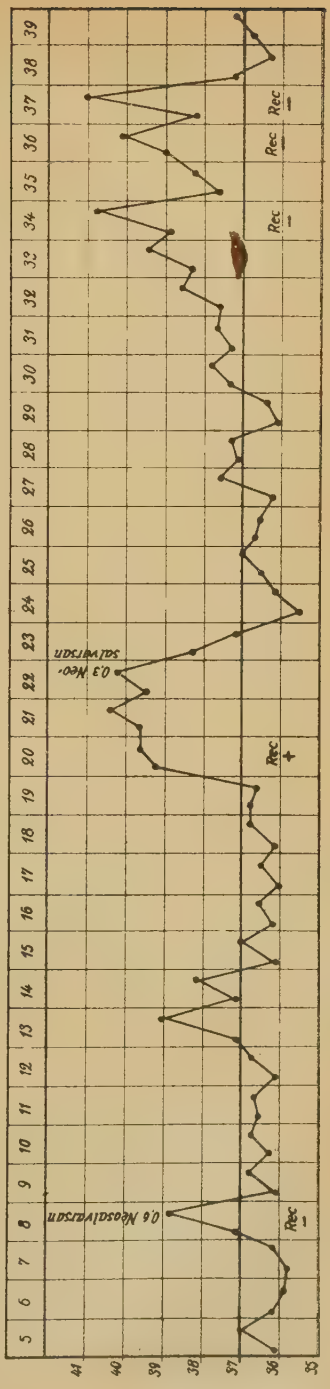


Fig. 12.
Kurve 170. Schütze H.

minderung der im Blute kreisenden Parasiten eine Abnahme der fieberhaften Reaktion des Organismus hervorgerufen wird. Dann aber wird durch die noch im Blute zirkulierenden Erreger und vielleicht durch eine Neuaussaat in den inneren Organen befindlicher, durch das Salvarsan mobilisierter Spirochäten eine nochmalige Fieberattacke hervorgerufen, bis es mit der Bildung von Gegenstoffen im Verein mit der toxischen Wirkung des Arsens zur endgültigen Heilung kommt. Um diese Fieberschwankungen als Pseudokrisen aufzufassen, dazu ist wohl die Temperatursenkung zu gering, außerdem fehlten die klinischen Symptome der Pseudokrise. Es gibt freilich Rekurrensanfälle mit intermittierendem Fieberverlauf, zu denen man diese Fälle rechnen könnte; aber das Zusammentreffen mit der therapeutischen Einwirkung ist zu auffällig, um nicht zwischen beiden einen Kausalzusammenhang anzunehmen.

Daß bei den frühbehandelten Fällen sich überhaupt nicht so schnell eine unmittelbare Reaktion auf den therapeutischen Eingriff hin zeigt, zeigt die Kurve 184, bei der erst nach 36 bis 48 Stunden eine Entfieberung eintritt; ein Beweis dafür, daß das Salvarsan zum mindesten eine gewisse Zeit braucht, um seine Wirkung zu entfalten.

Trotz hoher Dosierung und frühzeitiger Behandlung kommen Fälle vor, in denen von einem Versagen des Neosalvarsans gesprochen werden kann; das zeigt z. B. die Kurve 175, die vollkommen das Bild eines leicht verlaufenden Rückfallfiebers zeigt. In einem Falle tritt auch hier die schon vorher erwähnte Verlängerung des Intervalls deutlich hervor.

Schütze Sb., Nr. 170

wurde am 5. Krankheitstage mit der Diagnose Rückfallfieber eingeliefert. Am 8. Krankheitstage unter charakteristischen Erscheinungen Temperaturanstieg bis 38·9°. 0·6 Neosalvarsan. Das gleichzeitig zur Untersuchung auf Rekurrensspirochäten angefertigte Präparat war negativ. Am 20. Krankheitstage erneuter Temperaturanstieg, im Blute fanden sich Rekurrensspirillen. Am 22. Tage 0·3 Neosalvarsan intravenös; daraufhin innerhalb 24 Stunden Entfieberung. Am 33. Tage steigt die Körperwärme auf 39·5°. Klinisch kein besonderer Befund. Rekurrens negativ. Am 36. Tage Milz 2 Querfinger breit fühlbar. Rekurrens negativ. In der Nacht vom 37. zum 38. Tage kritische Entfieberung. Der weitere Heilungsverlauf war ungestört.

Leider kann dieser Fall nicht als vollgültiger Beweis angesehen werden, da die erste Behandlung während eines kurzen, nach Eggebrecht als Vorschlag zu bezeichnenden, Anfalls erfolgte, während dessen im Blute keine Spirillen kreisten. Der später positive Rückfall zeigt aber, daß im

Organismus die Parasiten vorhanden waren und von dieser hohen Dosis ungeschädigt blieben. Auch eine nochmalige Injektion genügte nicht, um eine endgültige Heilung herbeizuführen.

Diese hier an einzelnen Beispielen gezeigten Verlaufseigentümlichkeiten des Rückfallfiebers bei der Behandlung mit Neosalvarsan, sowie das bei niederen Dosen häufigere, bei höheren seltenere Versagen des Salvarsans drängt zu der Annahme, daß neben der toxischen Einwirkung des As doch noch eine andere Komponente bei der Heilung mitwirken müsse, nämlich die Bildung von Antikörpern. Es unterliegt keinem Zweifel, daß in dem Diamidoarsenobenzol ein bedeutsames Heilmittel gegen das Rückfallfieber entstanden ist; aber die schon seit Einführung des Salvarsans in die Therapie immer wieder veröffentlichten Fälle von einem Versagen bei einer Erkrankung, gegen die es im Experiment als fast absolut spezifisch gefunden ist, zeigen, daß bei der Behandlung der akuten Spirillose des Menschen — denn als solche kann man das Rückfallfieber bezeichnen — die Sterilisatio magna noch nicht erreicht ist. Sicherlich ist durch eine weitere Steigerung der Dosierung der Prozentsatz der Versager noch herabzumindern; doch dürfte man sich dann schon erheblich der toxischen Dosis nähern.

Über den allgemeinen klinischen Verlauf der beobachteten Epidemie sei folgendes erwähnt. In 4 Fällen wurde eine Mischinfektion von Rekurrens mit Typhus exanthematicus beobachtet, in allen Fällen trat das Fleckfieber infolge der längeren Inkubationszeit erst nach dem Rückfallfieber auf. In 2 Fällen traten im Anschluß an den ersten Anfall Unterlappenpneumonien auf; beide Patienten starben an postpneumonischen Empyemen. Bei einem Patienten trat 5 Tage nach dem ersten Anfall spontan ein rechtsseitiges Empyem auf. In der verhältnismäßig hohen Zahl von 5 Fällen fanden sich im Anschluß an die Erkrankung regelrechte Thrombosen der Schenkelvenen; in einem Falle, der später an einer floriden Lungentuberkulose starb, konnte der Befund durch die Obduktion bestätigt werden. Im ganzen war der Verlauf der Erkrankung kein allzu schwerer; doch zeigte sich bei der Mehrzahl der Genesenden eine auffällige Anämie und eine erhebliche Abnahme der Körperkräfte, so daß sich die Rekonvaleszenz sehr lange hinzog. Diese starke Schädigung des Gesamtorganismus trat auch darin hervor, daß bei 6 Patienten im Anschluß an die Erkrankung tuberkulöse Prozesse aktiv wurden, die sich in Pleuritiden und 2mal in Perikarditis äußerten; von diesen 6 gingen 2 in kurzer Zeit an Lungentuberkulose und einer an Lungen- und Bauchfelltuberkulose zugrunde.

Zusammenfassung.

1. Zur Behandlung des Rückfallfiebers empfiehlt sich Neosalvarsan in einer Dosis von 0·6 intravenös.

2. Rechtzeitig angewandt vermag das Neosalvarsan in der Mehrzahl der Fälle die Krankheit zu koupieren.

3. Die Heilkraft des Neosalvarsans beim Rückfallfieber beruht auf einer Wechselwirkung seiner spirilloziden Eigenschaften einerseits und der der Antikörper des Organismus andererseits.

Dem Chefarzt des Seuchenlazaretts, Herrn Oberstabsarzt San.-Rat Dr. Brüninghaus aus Barmen, bin ich für das Interesse, das er diesen Untersuchungen gezeigt hat und für seine Förderungen zu großem Danke verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

Abelin, Salvarsan im Blute nach intravenöser Injektion. *Münchn. med. Wochenschr.* 1912. S. 81.

Derselbe, Beginn und Dauer der Ausscheidung des Salvarsans durch den Urin nach intravenöser Injektion. *Ebenda.* 1911. S. 1771.

Agazzi, Über den Einfluß einiger Arsenpräparate auf die Bildung von Antikörpern (Agglutininen) beim Kaninchen. *Zeitschr. f. Immunforsch. u. exp. Ther.* 1909. Bd. I. S. 736.

Alt, Das neueste Ehrlich-Hata-Präparat gegen Syphilis. *Münchn. med. Wochenschr.* 1910. S. 563.

Aoki, Studien über die Atoxylwirkung und die Immunität bei Hühnerspirillosen. *Zeitschr. f. Immunforsch. u. exper. Ther.* 1915. Bd. XXIII. S. 127.

Ardin-Delteil, Nègre, Raynaud, Deux cas de typhus traités et guéris par l'arsenobenzol. *C. r. Soc. de Biol.* 1911. T. LXX. p. 1037.

Billet-Greiner, Sur la fievre recurrent au Maroc oriental. *Bull. Soc. de Pathol. exot.* 1914. T. VII. p. 382.

Blumenthal, Über Atoxyl und seine Derivate. *Deutsche med. Wochenschr.* 1910. Bd. XLIX. S. 2275.

Boecker, Quantitative Versuche über das Verbleiben von chemotherapeutischen Mitteln in der Blutflüssigkeit behandelter Menschen und Tiere. *Zeitschrift f. Immunforsch. u. exper. Ther.* 1916. Bd. XXIV. S. 148.

Bornstein, Über das Schicksal des Salvarsans im Körper. *Deutsche med. Wochenschr.* 1911. S. 112.

Breinl-Nierenstein, Zum Mechanismus der Atoxylwirkung. *Zeitschr. f. Immunforsch. u. exper. Ther.* 1909. Bd. I. S. 620.

Castelli, Über das Salvarsan. *Zeitschr. f. Chemotherapie.* Orig. 1912. Bd. I. S. 122.

Conseil, Études sur la fièvre recurrente. IV. Chimiotherapie de la fièvre recurrente. *Arch. de l'Inst. de Pasteur de Tunis.* 1913. p. 67.

Conseil-Bienassis, Traitement de la fièvre récurrente par le Néosalvarsan d'Ehrlich. *Bull. Soc. de Pathol. exot.* 1912. T. V. p. 476.

Ehrlich, *Beiträge zur experimentellen Pathologie und Therapie.* Leipzig 1909.

Derselbe, Moderne Chemotherapie. *Vortrag auf der X. Tagung der Deutschen dermatologischen Gesellschaft.* Frankfurt a. M. 8. 6. 1908.

Derselbe, Partialfunktion der Zelle. *Nobel-Vortrag.* Stockholm. 11. 12. 1908.

Ehrlich, Allgemeines über Chemotherapie. *Verhandlungen des Deutschen Kongresses für Innere Medizin.* Wiesbaden 1910.

Derselbe, Über Salvarsan. *Verhandlungen der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte.* Karlsruhe 1911.

Derselbe, *Grundlagen und Erfolge der Chemotherapie.* Stuttgart 1911.

Derselbe, *Abhandlungen über Salvarsan.* München 1912.

Derselbe, *Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie.* Leipzig 1911.

Derselbe, Über die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiet der Trypanosomenforschung. *Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg.* 1909. Bd. XIII. Beiheft 6.

Derselbe, Über den jetzigen Stand der Chemotherapie. *Ber. d. deutschen chem. Gesellsch.* 1909. Bd. XLII. S. 17.

Ehrlich-Bertheim, Über p-Aminophenylarsinsäure. *Ber. d. deutschen chem. Gesellsch.* 1907. Bd. III. S. 3292.

Ehrlich-Gonder, Chemotherapie. Kolle-Wassermann, *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* Bd. III.

Ehrlich-Hata, *Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen.* Berlin 1910.

Foley-Vialatte, Traitement de la fièvre récurrente nordafricaine par le 606 salvarsan et l'olarsol. *Bull. Soc. de Pathol. exot.* 1914. T. VII. p. 569.

Frenkel-Heiden, Navassart, Über das Schicksal des Salvarsans im menschlichen Körper. *Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther.* 1913. Bd. XIII. S. 531.

Friedberger, Über Beziehungen der Pharmakologie zur Immunitätslehre und experimentellen Therapie. *Therap. Monatsh.* 1910. 24. Jahrg. S. 28.

Friedberger-Masuda, Über den Einfluß des Salvarsans auf die Intensität der Antikörperbildung beim Kaninchen. *Ebenda.* 1911. 25. Jahrg. S. 288.

Georgiewski, Über Arsenobenzolwirkung bei Kranken. *Charkoff. med. Journ.* 1910. Bd. X. S. 478.

Giemsa, Beitrag zur Chemotherapie der Spirochäten. *Münchn. med. Wochenschr.* 1913. S. 20.

Glaubermann, Klinische Beobachtungen über die Einwirkung des Atoxyls auf den Verlauf des Rückfallfiebers. *Berl. klin. Wochenschr.* 1907. S. 36.

Gonder, Experimentelle Studien über Spironema gallinarum und Spironema recurrentis. *Zeitschr. f. Immunforsch. u. exper. Ther.* 1914. Bd. XXI. S. 309.

Derselbe, Experimentelle Studien mit Trypanosomen und Spironemen (Spirochäten). *Ebenda.* 1912. Bd. XV. S. 257.

Derselbe, Untersuchungen über arzneifeste Mikroorganismen. II. Können Spironemen (Spirochäten) arzneifest werden? *Zentralbl. f. Bact.* I. Abtlg. 1912. Bd. LXII. S. 168.

Greven, Beginn und Dauer der Arsenausscheidung im Urin nach Anwendung des Ehrlich-Hataschen Präparats Dioxydiamidoarsenobenzol. *Münchn. med. Wochenschr.* 1910. S. 40.

Grothusen, Salvarsan bei Tropenkrankheiten nebst Bemerkungen über einige tropische Hautkrankheiten. *Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg.* 1914. Bd. XVIII.

Hata, *Verhandlungen des Deutschen Kongresses für Innere Medizin.* Wiesbaden 1910.

Derselbe, Salvarsantherapie der Rattenbißkrankheit in Japan. *Münchn. med. Wochenschr.* 1912. S. 16.

Hauer, Untersuchungen über die Wirkung des Mittels 606 auf die Hühnerspirillose. *Zentralbl. f. Bact.* Orig. 1912. Bd. LXII. S. 477

Hoppe-Fischer, Das Verhalten organischer Arsenpräparate im menschlichen Körper. *Münchn. med. Wochenschr.* 1909. S. 29.

Dieselben, Das Verhalten des Ehrlich-Hataschen Präparates im menschlichen Körper. *Ebenda.* 1910. S. 29.

von Hoeßlin, Zur Klinik des Rückfallfiebers. *Ebenda.* 1917. Nr. 33. S. 1065.

Jakoby, *Einführung in die experimentelle Therapie.*

Seauselme-Touraine, Le Salvarsan dans l'organisme. *Gazette des Hopitaux.* T. LXXXIV. 1911. p. 2021.

Spersheimer-Rothmann, Über das Verhalten des Atoxyls im Organismus, *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 1909. Bd. LIX. S. 256.

Iversen, Über die Behandlung des russischen Rekurrens mit Arsazetin (Ehrlich). *Münchn. med. Wochenschr.* 1909. Nr. 35. S. 1785.

Derselbe, Sammelreferat. *Zeitschr. f. Chemotherapie.* Ref. 1914. 3. Jahrg. S. 1092.

Kersten, Über vergleichende Tierexperimente mit Salvarsan und Neosalvarsan. *Zentralbl. f. Bact.* 1912. Bd. LXV. S. 369.

Klemm, Behandlung von Rückfallfieber mit Salvarsan (Ehrlich-Hata 606). *Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg.* 1914. Bd. XVIII. S. 528.

Kolle-Schatiloff, Untersuchungen über Komplementbindung bei Rekurrenserkrankung des Menschen und experimenteller Rekurrensspirochätose der Mäuse und Ratten. *Deutsche med. Wochenschr.* 1908. Nr. 27. S. 1176.

Kostoff, Arsalytbehandlung beim Rückfallfieber. *Münchn. med. Wochenschrift.* 1918. Nr. 37.

Kusunoki, *Zeitschr. f. Chemotherapie.* Orig. Bd. II. 1913.

Lamoureux, La fièvre récurrente de Madagascar. *Bull. Soc. de Pathol. exot.* 1913. T. VI. p. 523.

Legendre, Traitement de la fièvre récurrente par l'arsénobenzol. *Ebenda.* 1912. T. V. p. 339.

Lennhoff, Mikroskopischer Beitrag zur Frage der Parasitotropie des Salvarsan und des Chinin. *Zeitschr. f. Chemotherapie.* Orig. 1914. Bd. II. S. 220.

Lesser, Organotrop—Spirillotrop. Kritische Bemerkungen zur Wirkungs- und Anwendungsweise von Ehrlich-Hata 606. *Berl. klin. Wochenschr.* 1910. Nr. 43. S. 1975.

Levaditi, Intervention de l'organisme dans la guérison médimenteuse des maladies à spirilles. *Bull. Soc. de Pathol. exot.* 1912. T. V. p. 524.

Levaditi-Arzt, Mode d'action de salvarsan daus la fièvre récurrente experimentale de rat. *Ebenda.* 1912. T. V. p. 320.

Lockemann-Paucke, Über den Nachweis und den Gang der Ausscheidung des Atoxyls im Harn. *Deutsche med. Wochenschr.* 1908. Nr. 34. S. 1460.

Luithlen, Experimentelle Analyse der Salvarsanwirkung. *Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther.* 1913. Bd. XIII. S. 495.

Mayrhofer, Zur Kenntnis der Salvarsantherapie. *Inaug.-Diss.* Heidelberg 1914.

Mense, *Lehrbuch der Tropenkrankheiten.*

Meyer-Gottlieb, *Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie und Therapie.*

Moldovan, Über die Wirkungsart des Atoxyls, des Salvarsans und des Menschenserums bei der experimentellen Naganainfektion. *Zeitschr. f. Immunforsch. u. exper. Ther.* Orig. 1914. Bd. XXI. S. 481.

Mühlens, Über Fleckfieber und Rückfallfieber. *Münchn. med. Wochenschr.* 1915. Nr. 45.

Derselbe, Behandlung bedrohlicher Zustände bei Tropenkrankheiten. *Deutsche med. Wochenschr.* 1914. Nr. 16.

Derselbe, Arsalytbehandlung, besonders beim Rückfallfieber. *Münchn. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 37.

Muto-Samo, Über die Ausscheidung des Salvarsans nach der intramuskulären Injektion des Dioxydiamidoarsenobenzols. *Therap. Monatsh.* 1911. Bd. XXV. S. 599.

Neufeld-Böcker, Über die Wirkung von Salvarsan auf die Hühnerspirochäten in vivo und in vitro. *Zeitschr. f. Immunforsch. u. exper. Ther.* Org. 1914. Bd. XXI. S. 331.

Pancot, Action de l'Atoxyl et du Salvarsan sur la fièvre récurrente. *Bull. Soc. de Pathol. exot.* 1913. T. VI. p. 68.

Peschic, Versuche über die Wirkungsweise des Atoxyls. *Zeitschr. f. Immunforsch. u. exper. Therap.* 1912. Bd. XIII. S. 364.

Poljanski-Workresenski, Salvarsananwendung beim Typhus recurrens. *Medicinskoje obosrenije.* 1911. S. 689.

Prussian, Über eine mit Neosalvarsan behandelte Rekurrensepidemie. *Münchn. med. Wochenschr.* 1916. Nr. 10. S. 344.

Rabinowitsch, Über die Febris recurrens. *Virchows Archiv. Beiheft* zu Band CXCIV.

Reiche, Rekurrenserkrankungen und ihre Behandlung mit Salvarsan. *Münchn. med. Wochenschr.* 1915. Nr. 40.

Reisinger, Zur Epidemiologie der Kriegsseuchen. *Prager med. Wochenschr.* 1915. Nr. 7. S. 69.

Remesow, Zur Frage über Mittel der Bekämpfung des Typhus recurrens (Anwendung des Salvarsans). *Münchn. med. Wochenschr.* 1911. Nr. 42.

Rentrop, Über Rückfallfieber. *Inaug.-Diss.* Berlin 1917.

Ritter, Über die Verweildauer des Arsens im tierischen Organismus nach intravenöser Einspritzung von Salvarsan. *Deutsche med. Wochenschr.* 1912. Nr. 4. S. 162.

Rodhain-Pons-van den Branden, Essais de traitement de la fièvre récurrente d'Afrique par l'arsénobenzol 606. *Annales de l'Inst. Pasteur.* 1911. T. XXV.

Roehl, Paraminophenylarsenoxyd contra Trypanotoxyl. *Zeitschr. f. Immunforsch. u. exper. Ther.* 1909. Bd. II. S. 496.

Derselbe, Über den Wirkungsmechanismus des Atoxyls. *Berl. klin. Wochenschrift.* 1909. Nr. 11. S. 494.

Rothermund-Dale, Experimentelle Untersuchungen über die Arsenfestigkeit der Spirochäten. *Deutsche med. Wochenschr.* 1911. Nr. 39. S. 1790.

Sergent-Gillot, Traitement de la spirillose nord'africaine par l'arsénobenzol *Bull. Soc. de Pathol. exot.* 1911. T. IV. p. 440.

Sergent-Gillot-Foley, Typhus récurrent algerien. Sa transmission par les pous. La guérison par l'arsénobenzol. *C. Soc. de Biol.* 1911. T. LXX. p. 1039.

Seyffert, Erfahrungen mit Salvarsan bei Tropenkrankheiten. *Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg.* 1914. Bd. XVIII.

Smirnoff, Anwendung des Salvarsans bei Febris recurrens. *Deutsche med. Wochenschr.* 1912. Nr. 16. S. 748.

Sokoloff, Über Salvarsanwirkung bei 300 Rekurrensfällen. *Wratschebnaja Gazetta.* 1914. 6/7.

Svenson, Rekurrens mit Salvarsan behandelt. *Münchn. med. Wochenschr.* 1911. Nr. 48. S. 2248.

Schiemann, Weitere Versuche über die Wirkung chemotherapeutischer Mittel in vitro. *Zeitschr. f. Immunforsch. u. exper. Ther.* 1916. Bd. XXIV. S. 167.

Schilling-Naumann, Über die Verteilung des Arsens im tierischen Organismus. *Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg.* 1912. Bd. XVI. S. 101.

Schneider, Febris recurrens und sein Zusammentreffen mit Malaria in Nordsyrien. *Ebenda.* 1912. Bd. XVI. S. 150.

Schwenk, Grundlagen und derzeitiger Stand der Chemotherapie. *Jahresbericht über d. Ergebn. d. Immunforsch.* 1912. Bd. VIII. 1. Abtlg. S. 13.

Sterling-Okuniewski, Beitrag zur Bakteriologie der Rekurrensspirochäte, zugleich ein Beitrag zur Wirkung des Neosalvarsans auf Rückfallfieberkranke. *Zentralbl. f. Bact.* Org. 1919. Bd. LXXXII. S. 456.

Stern, Über die Ausscheidung des Salvarsans nach intravenöser Injektion konzentrierter Lösungen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1916. Nr. 14. S. 416.

Stühmer, Salvarsanserum. *Münchn. med. Wochenschr.* 1914. Nr. 14. S. 745.

Uhlenhuth-Groß-Bikel, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochäten. *Deutsche med. Wochenschr.* 1907. Nr. 4.

Uhlenhuth-Groß, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf die Spirillose der Hühner. *Arb. aus d. Kaiserl. Ges.-Amt.* 1908. Bd. XXVII.

Uhlenhuth-Manteuffel, Chemotherapeutische Versuche mit einigen neueren Atoxylpräparaten bei Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Syphilis. *Zeitschr. f. Immunforsch. u. exper. Ther.* 1909. Bd. I. S. 108.

Uhlenhuth-Hübener-Woithe, Experimentelle Untersuchungen über Dourine mit besonderer Berücksichtigung der Atoxylbehandlung. *Arb. aus d. Kaiserl. Ges.-Amt.* 1908. Bd. XXVII.

Ullmann, Über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlich-tierischen Organismus. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* 1913. Bd. CXIV. S. 511.

Vassal-Tonkin, III. Kongreß der Far Eastern Association of Tropical Medizine. Zit. nach *Zentralbl. f. Bact.* Bd. LX. S. 523.

Werner, Verlängerung der Inkubation bei afrikanischem Rekurrens durch Atoxyl. *Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg.* 1911. Bd. XV. S. 540.

Weisbach, Zur Theorie der Salvarsanwirkung. *Zeitschr. f. Immunforsch. u. exper. Ther.* 1914. Bd. XXI. S. 187.

Wiener, Über eine Rekurrensepidemie. *Medizinische Klinik.* 1917. Nr. 39. S. 1043.

Yakimoff und Kohl-Yakimoff, Contribution à la Chimiotherapie de la Tick-fever avec 606 et la couleur de benzidine. *Ann. de l'Inst. de Pasteur.* 1910. T. XXIV. p. 862.

Die in russischen Zeitschriften enthaltenen Arbeiten sowie die aus dem *Bull. de la Soc. de Pathol. exot.* und den *C. de la Soc. de Biol.* sind nach den Referaten im *Zentralblatt für Bakteriologie* zitiert, da die Originalarbeiten nicht zu beschaffen waren.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 12. März 1889 zu Gummersbach. Ich besuchte die Volksschule zu Bochum, dann die Gymnasien zu Bochum und Wipperfürth, wo mir Ostern 1910 das Reifezeugnis erteilt wurde. Vom Sommersemester 1910 bis zum Sommersemester 1912 besuchte ich die Universität Greifswald, um Medizin zu studieren. Nach bestandener Vorprüfung ging ich zwei Semester nach Gießen und kehrte zum Wintersemester 1913/14 nach Greifswald zurück. Mein durch den Krieg unterbrochenes Studium vollendete ich im Winter 1916/17 in Greifswald, wo ich am 27. Januar 1917 die ärztliche Staatsprüfung bestand.

Meine Lehrer waren:

in Greifswald: Kallius, Peter, Bleibtreu, v. Auwers, Starke, Mie, Müller:

in Gießen: Voit, Poppert, Opitz, Bostroem, Geppert, Jaschke;

in Greifswald: Morawitz, Pelseusden, Grawitz, Kroemer, Roemer, Schroeder, Peiper, Schulz, Beumer, P. H. Römer, Wagener, Kallius.

Ihnen allen sei an dieser Stelle mein Dank ausgesprochen.